

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**



**“ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN  
NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA MEDIANTE  
IMPEDANCIOMETRÍA: RELACIÓN CON CALIDAD DE VIDA Y  
CLÍNICA DIGESTIVA Y RESPIRATORIA”**

**Tesis Doctoral**

**Patricia González Ríos**

**Directores**

**Prof. Dra. M<sup>a</sup> José Martínez Gómez**

**Prof. Dra. Rosana Muñoz Codoceo**

**Madrid 2017**

Los estudios de esta tesis doctoral han contado con la financiación de las compañías farmacéuticas *Mylan EPD* y *Rendon Europe Laboratories S.L.* a través de la *Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús*.

*A mi familia, ejemplo de constancia y superación*

# Agradecimientos

---

En primer lugar me gustaría agradecer a la Dra. Muñoz Codoceo su apoyo para la realización de este trabajo desde el primer momento. Sin su ayuda y su perseverancia en los momentos más complicados, no habría sido posible finalizarlo.

También quería mostrar mi agradecimiento a la Dra. Martínez Gómez por aceptar este proyecto, fomentando la investigación en gastroenterología pediátrica.

Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de los niños con Fibrosis Quística, y sus familias, que han aceptado participar en el estudio.

Agradezco a los médicos y personal de enfermería de la Unidad de Fibrosis Quística y Pruebas Funcionales la disposición que han mostrado durante todo el proceso de investigación.

Por último, agradecer a mi familia los ánimos para seguir formándome y enseñarme que el trabajo y la constancia son las herramientas para conseguir cualquier propósito.

A Juanjo, por apoyarme todos los días.

# RESUMEN

---

**Introducción.** La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad genética más letal en la población de origen caucásico, con una transmisión genética autosómica recesiva. Su incidencia en nuestro medio es de 1 por cada 4500 recién nacidos vivos. A nivel respiratorio produce secreciones más espesas que aumentan las infecciones respiratorias y producen formación de bronquiectasias con afectación de la función pulmonar. Las manifestaciones clínicas digestivas son multiorgánicas, como insuficiencia pancreática, malnutrición, trastornos de la motilidad y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). La prevalencia de ERGE en FQ se estima entre 25 y 81%, y el “patrón oro” para su diagnóstico es la pH-impedanciometría intraesofágica multicanal (pH-IIM). La principal herramienta para determinar la calidad de vida en los pacientes con FQ es el cuestionario revisado y validado para población española llamado CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised).

**Objetivos.** Describir la frecuencia, tipo y gravedad de la ERGE en niños con FQ diagnosticados mediante pH-IIM según estándares europeos. Describir factores predisponentes de ERGE en los niños con FQ. Relacionar la frecuencia de la ERGE, con la calidad de vida general, las exacerbaciones respiratorias, la colonización microbiológica y la sintomatología. Evaluar la validez y fiabilidad de la pH-IIM en niños con FQ.

**Pacientes y métodos.** Se ha realizado un estudio descriptivo transversal entre septiembre de 2015 y diciembre de 2016. Se ha practicado una pH-IIM a los niños de la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid). Se ha empleado el cuestionario de calidad de vida CFQ-R (*Spanish-Spain Version 2.0*) para evaluar la calidad de vida de los pacientes.

**Resultados.** Han completado el estudio 28 pacientes. De ellos, 13 eran mujeres (46,4%) y 15 varones (53,3%). La mediana de edad fue 9 años, con un rango intercuartil de 4,5 a 13 años. El 39,3% de los pacientes era homocigoto F508del. La prevalencia de ERGE diagnosticada mediante pH-IIM ha sido 25%. La mediana de episodios de reflujos por paciente ha sido 16,50; con similar proporción de reflujos ácidos (mediana 13 episodios/paciente) y débilmente ácidos (mediana 15 episodios/paciente) con alcance proximal en el 34% de los episodios de reflujo. Solo un paciente de los 28 tenía síntomas típicos de ERGE. No se han registrado síntomas relacionados con reflujo durante la prueba. No se ha encontrado relación estadísticamente significativa de la ERGE con características sociodemográficas, colonización microbiológica, exacerbaciones respiratorias, función pulmonar, dolor abdominal y desnutrición. Las dimensiones relacionadas con menor calidad de vida en

niños con FQ son la carga del tratamiento, los síntomas respiratorios, el aislamiento social y los problemas de alimentación. Los padres de los niños con FQ identifican con menor calidad de vida la carga del tratamiento. No se han encontrado diferencias en las dimensiones del cuestionario de calidad de vida en los adolescentes diagnosticados de ERGE. Se ha encontrado una menor calidad de vida relacionada con aislamiento social y carga del tratamiento en los niños no diagnosticados de ERGE y en la calidad de vida relacionada con síntomas respiratorios en los padres de estos niños. La pH-IIM es una prueba con una sensibilidad de 60% (intervalo de confianza al 95%: 23,1 a 88,2) y especificidad de 91,3% (intervalo de confianza al 95%: 73,2 a 97,6) para el diagnóstico de ERGE en los niños con FQ.

**Conclusiones.** Los pacientes con FQ tienen una prevalencia de ERGE de 25% diagnosticada mediante pH-IIM, siendo mayor que en la población general, con igualdad de proporción de reflujo ácido y débilmente ácido con alcance proximal en un tercio de los episodios de reflujo. La ERGE de los pacientes con FQ no se acompaña de síntomas típicos de reflujo. No se ha encontrado relación de la ERGE con características de los pacientes. Las dimensiones relacionadas con peor calidad de vida en niños con FQ son la carga del tratamiento, los síntomas respiratorios, el aislamiento social y los problemas de alimentación y sus padres refieren principalmente la carga del tratamiento. La pH-IIM es una prueba con una alta especificidad para el diagnóstico de ERGE en los niños con FQ.

# ABSTRACT

---



**Introduction.** Cystic Fibrosis (CF) is the most lethal genetic disease in the Caucasian population, with autosomal recessive genetic transmission. Its incidence in our environment is 1 in 4500 live births. In the respiratory system, it produces thicker secretions that increase respiratory infections and the formation of bronchiectasis with decrease of lung function. In the digestive system, CF affect different organs, such as pancreatic insufficiency, malnutrition, disorders of the motility and gastro-oesophageal reflux disease (GORD). GORD in CF has a prevalence between 25 and 81%, and the "gold standard" for its diagnosis is pH-Esophageal multichannel intraluminal impedance (pH-MII). The main tool to determine health-related quality of life in patients with CF is the revised and validated questionnaire for the Spanish population called CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised).

**Aims.** To describe the frequency, type and severity of GORD in children with diagnosed CF by pH-MII, according to European standards. To describe predisposing factors of GORD in children with CF. To relate GORD frequency, with health-related quality of life, respiratory exacerbations, microbiological colonization and symptoms. To assess the validity and reliability of pH-MII in children with CF.

**Patients and methods.** A descriptive cross-sectional study was carried out between September 2015 and December 2016. A pH-MII was performed in children of the Cystic Fibrosis Unit of the Niño Jesús pediatric hospital (Madrid). The quality of life was evaluated with the CFQ-R questionnaire.

**Results.** Twenty-eight patients completed the study. Of these, 13 were women (46.4%) and 15 men (53.3%). The median age was nine, with an interquartile range of 4.5 to 13 years. 39.3% of the patients are homozygous F508del. The prevalence of GORD diagnosed by pH-MII has been 25%. The median reflux episodes per patient were 16.50, with a similar proportion of acid reflux (median 13 episodes / patient) and weakly acidic (median 15 episodes / patient) with proximal reach in 34% of the episodes. Only one patient out of 28 had typical GORD symptoms. There were no symptoms related to reflux during the test. No statistically significant relationship of GORD with sociodemographic characteristics, microbiological colonization, respiratory exacerbations, lung function, abdominal pain and malnutrition has been found. The dimensions related to lower quality of life in children with CF are the limitation of treatment, respiratory symptoms, social isolation and feeding problems. No differences were found in the dimensions of the quality of life questionnaire according to GORD in adolescents and only a lower quality of life was related to social isolation and treatment burden in children not diagnosed with GORD. PH-MII is a test with a sensitivity of 60%

(95% confidence interval: 23.1 to 88.2) and specificity of 91.3% (95% confidence interval: 73.2 to 97, 6) for the diagnosis of GORD in children with CF.

**Conclusions.** Patients with CF have a prevalence of GORD of 25% diagnosed by pH-MII, being greater than in the general population, with equal proportion of acid reflux and weakly acidic proximal reach in one-third of reflux episodes. GORD in CF patients is not accompanied by typical reflux symptoms. It is not related with patient characteristics. The dimensions related to poorer quality of life in children with CF are the burden of treatment, respiratory symptoms, social isolation and feeding problems and for their parents mainly the burden of treatment. The pH-MII is a test with a high specificity for the diagnosis of GORD in children with CF.

# ABREVIATURAS

---

AIC:	amplitud intercuartil
AntiH2:	antagonista del receptor de histamina 2
CFTR:	<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
cm.:	centímetro
CV:	calidad de vida
CVF:	capacidad vital forzada
DS:	desviación estándar
EEL:	esfínter esofágico inferior
EHFQ:	enfermedad hepática asociada a fibrosis quística
ERGE:	enfermedad por reflujo gastroesofágico
ESPGHAN:	<i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
FEV1%:	fracción espiratoria en el primer segundo
FQ:	fibrosis quística
Fr.:	french
IBP:	inhibidores de la bomba de protones
IC:	intervalo de confianza
IMC:	índice de masa corporal
IR:	índice de reflujo
IS:	índice de síntomas
ISS:	índice de sensibilidad de los síntomas
IQR:	rango intercuartil
MD:	mediana
NASPGN:	<i>North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i>
NC:	no calculable
N.R:	no registrado
PA:	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>
pH-IIM:	pHmetría-impedanciometría intraesofágica multicanal
PTH:	paratohormona
RGE:	reflujo gastroesofágico

RNv:	recién nacidos vivos
SAMR	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>meticilin resistente</i>
SAMS:	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>meticilin sensible</i>
SAP:	probabilidad de asociación de los síntomas
seg.:	segundos
TC:	tomografía computarizada
UDCA:	ácido ursodesoxicólico
UFC:	unidades formadoras de colonias
U.pH/min:	unidades de pH por minuto

# INDICE

---

# INDICE

INTRODUCCIÓN .....	31
1. Fibrosis Quística (FQ). Prevalencia .....	33
2. Mutaciones en FQ .....	33
2.1 Nuevas dianas terapéuticas.....	36
3. Diagnóstico .....	37
3.1 Cribado neonatal .....	38
4. Calidad de vida en FQ.....	39
5. Manifestaciones digestivas.....	41
6. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) en la población general .....	44
5.1 Síntomas de ERGE .....	45
5.2 Diagnóstico de ERGE.....	46
7. PH-Impedanciometría intraesofágica multicanal (pH-IIM) .....	51
6.1 Ventajas de la pH-IIM .....	55
6.2 Limitaciones de la pH-IIM .....	56
6.3 Indicaciones de la pH-IIM .....	57
6.4 Definiciones de parámetros de Impedanciometría .....	58
6.5 Valores de referencia.....	61
6.6 Fiabilidad y validez de la pH-IIM .....	62
8. Tratamiento de la ERGE en la población general .....	63
7.1 Tratamiento médico.....	63
7.2 Tratamiento quirúrgico.....	65
9. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en FQ .....	66
8.1 Prevalencia.....	66
8.2 Mecanismos fisiopatológicos .....	67
8.3 Sintomatología.....	68
8.4 Tratamiento .....	73
8.5 Conclusiones.....	77
HIPOTESIS .....	81
Hipótesis principal .....	83
Hipótesis secundarias .....	83
OBJETIVOS .....	85
Objetivo Principal .....	87
Objetivos Secundarios .....	87

PACIENTES Y MÉTODOS .....	89
1. Diseño del estudio.....	91
2. Población .....	91
3. Tamaño muestral .....	92
4. Criterios de inclusión .....	92
5. Criterios de exclusión .....	92
6. Procedimiento .....	93
6.1 Realización de pH-IIM .....	94
7. Cuestionario de calidad de vida.....	97
8. Datos analizados.....	98
9. Parámetros recogidos por la pH-IIM .....	100
9.1 Parámetros del sensor de pHmetría .....	100
9.2 Parámetros de impedanciometría .....	101
9.3 Parámetros de impedanciometría relacionados con síntomas .....	101
10. Procedimientos para la recogida de información, instrumentos y métodos para el control de calidad de los datos .....	103
11. Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos .....	104
12. Sesgos y limitaciones del estudio .....	105
13. Análisis Estadístico.....	107
13.1 Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variable .....	107
RESULTADOS .....	111
1. Descripción de la Población .....	113
1.1 Características basales de la población.....	113
1.2 Sintomatología gastrointestinal.....	118
1.3 Tratamiento farmacológico .....	118
2. Resultados pHmetría.....	119
3. Resultados Impedanciometría .....	123
3.1 Síntomas en impedanciometría .....	127
4. Resultados cuestionario de calidad de vida .....	128
4.1 Resultado cuestionario de calidad de vida en adolescentes .....	128
4.2 Resultado cuestionario de calidad de vida en niños.....	128
4.3 Resultado cuestionario de calidad de vida en padres .....	129
5. Análisis comparativo.....	130
5.1 Comparación impedanciometría según características basales.....	130

5.2	Comparación impedanciometría según cuestionario de calidad de vida	133
5.3	Comparación pHmetría según características basales .....	134
5.4	Comparación pHmetría según cuestionario de calidad de vida.....	137
5.5	Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pH) según características basales.....	138
5.6	Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pH) según cuestionario de calidad de vida .....	141
6.	Validez y Fiabilidad de la pH-IIM .....	152
6.1	Fiabilidad o acuerdo entre pHmetría e impedanciometría .....	152
6.2	Validez diagnóstica de la impedanciometría respecto a la pHmetría....	152
DISCUSIÓN.....		155
CONCLUSIONES .....		165
BIBLIOGRAFÍA.....		169
ANEXOS.....		179



## TABLAS

Tabla 1. Incidencia de la Fibrosis Quística en Europa

Tabla 2. Mutaciones más frecuentes en la población española

Tabla 3. Influencia de las diferentes clases de mutaciones sobre el fenotipo en la FQ

Tabla 4. Comparación entre pHmetría y pH-IIM

Tabla 5. Métodos de análisis de asociación de síntomas en pH-IIM

Tabla 6. Mutaciones de *CFTR* de la muestra

Tabla 7. Niveles séricos de vitaminas y hormonas

Tabla 8. Colonización microbiológica

Tabla 9. Agrupación colonización microbiológica

Tabla 10. Resultados pruebas de imagen

Tabla 11. Síntomas gastrointestinales

Tabla 12. Resultados pHmetría

Tabla 13. Resultados impedanciometría

Tabla 14. Síntomas impedanciometría

Tabla 15. Cuestionario de calidad de vida en adolescentes

Tabla 16. Cuestionario de calidad de vida en niños

Tabla 17. Cuestionario de calidad de vida en padres

Tabla 18. Comparación impedanciometría según características basales (I)

Tabla 19. Comparación impedanciometría según características basales (II)

Tabla 20. Cuestionario de calidad de vida en adolescentes según resultado impedanciometría

Tabla 21. Cuestionario de calidad de vida en niños según resultado impedanciometría

Tabla 22. Cuestionario de calidad de vida en padres según resultado impedanciometría

Tabla 23. Comparación pHmetría según características basales (I)

Tabla 24. Comparación pHmetría según características basales (II)

Tabla 25. Cuestionario de calidad de vida en adolescentes según pHmetría

Tabla 26. Cuestionario de calidad de vida en niños según pHmetría

Tabla 27. Cuestionario de calidad de vida en padres según pHmetría

Tabla 28. Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pHmetría) según características basales (I)

Tabla 29. Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pHmetría) según características basales (II)

Tabla 30. Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pHmetría) según cuestionario de calidad de vida en adolescentes

Tabla 31. Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pHmetría) según cuestionario de calidad de vida en niños

Tabla 32. Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pHmetría) según cuestionario de calidad de vida en padres

## FIGURAS

Figura 1. Episodio de reflujo ácido en IIM

Figura 2. Esquema de catéter pediátrico de pH-IIM

Figura 3. Catéter Greenfield, MMS-Z1-I®

Figura 4. Dispositivo Ohmega® con sus bolsas de transporte

Figura 5. Diagrama de cajas. FEV1 (%)

Figura 6. Diagrama de cajas. Número de exacerbaciones respiratorias al año

Figura 7. Diagrama de cajas. Número de reflujos en la pHmetría

Figura 8. Diagrama de cajas. Índice de reflujo (%)

Figura 9. Diagrama de cajas. Número de reflujos mayores de 5 minutos

Figura 10. Diagrama de cajas. Reflujo más largo

Figura 11. Diagrama de cajas. Aclaramiento esofágico

Figura 12. Diagrama de cajas. Índice oscilatorio

Figura 13. Diagrama de cajas. Área bajo la curva

Figura 14. Diagrama de cajas. Número de episodios de reflujo en impedanciometría

Figura 15. Diagrama de cajas. Número de reflujos ácidos

Figura 16. Diagrama de cajas. Número de reflujos débilmente ácidos

Figura 17. Diagrama de cajas. Número de reflujos no ácidos

Figura 18. Diagrama de cajas. Número de reflujos en supino

Figura 19. Diagrama de cajas. Número de reflujos en posición levantado

Figura 20. Diagrama de cajas. Porcentaje de reflujos hasta Z1

Figura 21. Diagrama de cajas. Comparación impedanciometría según edad

Figura 22. Diagrama de cajas. Comparación impedanciometría según número de exacerbaciones respiratorias al año

Figura 23. Diagrama de cajas. Comparación impedanciometría según FEV1 (%)

Figura 24. Diagrama cajas. Comparación resultado pHmetría según edad

Figura 25. Diagrama cajas. Comparación resultado pHmetría según número de exacerbaciones respiratorias al año

Figura 26. Diagrama cajas. Comparación resultado pHmetría según FEV1 (%)

Figura 27. Diagrama de cajas. Comparación ERGE según edad

Figura 28. Diagrama de cajas. Comparación ERGE según número de exacerbaciones respiratorias al año

Figura 29. Diagrama de cajas. Comparación ERGE según FEV1 (%)

Figura 30. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Capacidad física en Cuestionario de calidad de vida en niños

Figura 31. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Estado emocional en Cuestionario de calidad de vida en niños

Figura 32. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Aislamiento social en Cuestionario de calidad de vida en niños

Figura 33. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Problema de alimentación Cuestionario de calidad de vida en niños

Figura 34. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Imagen corporal en Cuestionario de calidad de vida en niños

Figura 35. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Carga del tratamiento en Cuestionario de calidad de vida en niños

Figura 36. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Síntomas digestivos en Cuestionario de calidad de vida en niños

Figura 37. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Síntomas respiratorios en Cuestionario de calidad de vida en padres

Figura 38. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Capacidad física en Cuestionario de calidad de vida en padres

Figura 39. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Estado emocional en Cuestionario de calidad de vida en padres

Figura 40. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Vitalidad en Cuestionario de calidad de vida en padres

Figura 41. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Rendimiento escolar en Cuestionario de calidad de vida en padres

Figura 42. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Imagen corporal en Cuestionario de calidad de vida en padres

Figura 43. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Carga del tratamiento en Cuestionario de calidad de vida en padres

Figura 44. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Percepción de la salud en Cuestionario de calidad de vida en padres

Figura 45. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Problemas de peso en Cuestionario de calidad de vida en padres

Figura 46. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Síntomas respiratorios en Cuestionario de calidad de vida en padres

Figura 47. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Síntomas digestivos en Cuestionario de calidad de vida en padres

Figura 48. Curva ROC impedanciometría

# INTRODUCCIÓN

---

## 1. Fibrosis Quística. Prevalencia

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad genética más letal en la población de origen caucásico, con una transmisión genética autosómica recesiva <sup>(1)</sup>. Su incidencia estimada en nuestro medio, ya que no se dispone de estudios de prevalencia, es de 1 por cada 4500 recién nacidos vivos <sup>(2)</sup>. Tiene mayor incidencia en Irlanda, y Suiza (tabla 1), y es discretamente más frecuente en los varones (52%), según el registro europeo de FQ <sup>(3)</sup>.

PAIS	INCIDENCIA (Frecuencia/RNv)
Noruega	1/6500
Suecia	1/4000
Dinamarca	1/4700
Finlandia	1/250000
Francia	1/4000
España	1/4500
Bretaña (Francia)	1/2913
Italia (Verona)	1/2730
Suiza	1/2000
Holanda	1/3600
Irlanda	1/161
Reino Unido	1/2500

Tabla 1. Incidencia de la Fibrosis Quística en Europa. Fuente: Libro Blanco de Fibrosis Quística <sup>(1)</sup>. RNv=recién nacidos vivos.

## 2. Mutaciones en Fibrosis Quística

Una de cada 20-37 personas es portadora heterocigota sana de la mutación del gen que codifica la proteína del Regulador de la Conductancia Transmembrana de la

Fibrosis Quística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*), causante de la enfermedad <sup>(2)</sup>. Se trata de un canal de cloro regulador del transporte iónico a través de la membrana apical de las células epiteliales. Debido a la alteración de la proteína *CFTR*, se produce una modificación en la secreción de moco en varios órganos, especialmente en pulmones, páncreas, vía biliar, intestino, glándulas sudoríparas y conductos deferentes de los varones <sup>(1)</sup>. En el aparato respiratorio se produce colonización e infección bronquial por diferentes microorganismos, alterándose la función pulmonar y pudiendo producirse bronquiectasias. La mayor morbimortalidad de esta enfermedad se debe a la afectación pulmonar y sus complicaciones, siendo esta la primera causa de mortalidad, de menor supervivencia que la población general y de mayor afectación de la calidad de vida.

La mediana de supervivencia según la *Cystic Fibrosis Foundation* en su registro anual de 2009 <sup>(4)</sup> es 35,9 años. Desde la implantación de los programas de cribado neonatal en los últimos años y la realización de un diagnóstico precoz con una temprana instauración de tratamiento sintomático, ha aumentado la supervivencia de estos pacientes.

La mutación más frecuente en España es la F508del (53%) <sup>(1) (5)</sup>, similar a la comunicada por el registro europeo de FQ <sup>(3)</sup>, caracterizada por pérdida de fenilalanina en posición 508 del brazo largo del cromosoma 7. En España, esta mutación es el 53,2% de todas las descritas, seguida por las mutaciones menos frecuentes (ver tabla 2). En un estudio realizado en las unidades de referencia de FQ de la Comunidad de Madrid se comprobó que también era la mutación más frecuente, siendo esta identificada en el 52,8% de los pacientes <sup>(5)</sup>. Se han descrito hasta la fecha (enero de 2017), 2010 mutaciones de *CFTR*, listadas en la *CFTR mutation database* <sup>(6)</sup>. En España hay más de 100 otras mutaciones descritas de este gen.



MUTACIÓN	%	% ACUMULADO
F508del	53,2	53,2
G542X	8,4	61,6
N1303K	2,6	64,2
1811+1,6kbA>G	1,9	66,1
711+1G>T	1,7	67,8
R1162X	1,6	69,4
R334W	1,6	71,0
R1066C	1,0	72,0
1609delCA	1,0	73,0
Q890X	1,0	74,0

Tabla 2. Mutaciones más frecuentes en la población española. (Fuente: Libro Blanco de Fibrosis Quística <sup>(1)</sup>).

Existen 5 tipos de mutaciones de *CFTR* <sup>(2)</sup>:

- **Mutaciones clase I:** producen ausencia de síntesis proteica de *CFTR*, debido a delecciones e inserciones.
- **Mutaciones clase II:** al igual que la mutación F508del, producen proteínas *CFTR* inmaduras que se degradan.
- **Mutaciones clase III:** producen proteínas *CFTR* correctas, que maduran y migran a la membrana apical de la célula, que producen alteración de la regulación del canal de cloro.
- **Mutaciones clase IV:** originan canales *CFTR* con propiedades conductoras anormales, debido a mutaciones en el poro de conductividad.
- **Mutaciones clase V:** producen menor cantidad de *CFTR* funcionante.

Dependiendo de la clase de mutaciones que se combinan en ambos cromosomas de un paciente, puede resultar un fenotipo con los síntomas de una FQ clásica (multisintomática), una FQ más leve o incluso una forma monosintomática.

CLASE	I	II	III	IV	V
<b>Defecto</b>	No síntesis	Bloqueo en el procesamiento	Bloqueo en la regulación	Conductancia alterada	Síntesis reducida
<b>Tipos mutación</b>	<i>Nonsense</i> <i>Frameshift</i>	<i>Missense</i> Delecciones de aminoácidos	<i>Missense</i> Cambios de aminoácidos	<i>Missense</i> Cambios de aminoácidos	<i>Missense</i> Cambios de aminoácidos <i>Splicing</i> alternante
<b>Efecto sobre fenotipo</b>	Grave IP, ARG, CLE	Grave IP, ARG, CLE	Grave IP, ARG, CLE	Leve SP, ARG-M, CLL	Leve SP, ARG-M, C LL o CLE

*IP= Insuficiencia Pancreática. SP= Suficiencia Pancreática. ARG=Afectación Respiratoria Grave. ARG-M=Afectación Respiratoria Grave-Moderada. CLE=Cloro en sudor Elevado. CLL=Cloro en sudor Limite.*

*Tabla 3: Influencia de las diferentes clases de mutaciones sobre el fenotipo en la FQ (Fuente: Tratado de Fibrosis Quística<sup>(2)</sup>).*

En función de la gravedad de la afectación, según el estudio de McKone, se establecen 2 tipos de genotipos<sup>(7)</sup>:

- **Genotipos de alto riesgo** (mutaciones clase I, II y III): media de edad supervivencia 24,2 años.
- **Genotipos de bajo riesgo** (mutaciones clase IV, V y VI): media de edad supervivencia 37,6 años.

Es necesario precisar que dicho estudio fue realizado varios años antes de la comercialización de los nuevos tratamientos de terapia génica que actúan de forma directa sobre *CFTR* así como de la instauración de otros tratamientos sintomáticos que mejoran la calidad de vida y que han aumentado la supervivencia de los pacientes con FQ.

## 2.1 Nuevas dianas terapéuticas

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos cuyo objetivo es corregir la alteración de la proteína *CFTR*, en oposición a los tratamientos clásicos cuyo objetivo

es el tratamiento de los síntomas de la enfermedad: antibióticos, suero hipertónico nebulizado, enzimas pancreáticas sustitutivas, vitaminas liposolubles, etc.

Estos nuevos fármacos son principalmente, Ivacaftor (Kalydeco®) y la combinación Lumacaftor-Ivacaftor (Orkambi®), comercializados por *Vertex Pharmaceuticals*. Ivacaftor fue el primero que se empezó a comercializar, en el año 2015, estando actualmente autorizado para los pacientes mayores de 2 años con la mutación G551D, y otras mutaciones de clase III, menos frecuentes en nuestro medio. Ha obtenido unos resultados muy positivos en los ensayos clínicos, ya que aumenta la fracción espiración en primer segundo (FEV1) y el índice de masa de corporal (IMC)<sup>(8)</sup>.

La combinación de Lumacaftor e Ivacaftor está aprobada en España para pacientes con FQ mayores de 12 años y homocigotos para la mutación F508del. Lumacaftor mejora el transporte de la proteína *CFTR* anómala hasta la superficie celular e Ivacaftor facilita su función incrementando la apertura del canal. Según los últimos ensayos clínicos, mejora la función pulmonar, aumenta el peso y disminuye el número de exacerbaciones respiratorias en pacientes con FQ<sup>(9)</sup>.

### 3. Diagnóstico

Según el Consenso Europeo de 2006<sup>(10)</sup>, se denomina “Fibrosis Quística clásica” a la presencia de al menos una manifestación fenotípica, con una determinación de cloro en el sudor  $\geq 60$  mmol/L. Se consideran manifestaciones fenotípicas clásicas: la enfermedad sinopulmonar crónica, las alteraciones digestivas y nutricionales, los síndromes “pierde-sal” y la agenesia congénita bilateral de vasos deferentes.

Se denomina “Fibrosis Quística no clásica o atípica” a enfermedad con determinación de test del sudor “dudoso” (definido como concentración de cloro en el sudor de 30-60 mmol/L), o incluso “normal” (cloro < 30 mmol/L), junto con la presencia de dos mutaciones causantes de enfermedad y/o diferencia del potencial nasal alterado. La diferencia del potencial nasal es un estudio electrofisiológico que mide la diferencia iónica producida por el movimiento de cloro mediante un electrodo en la mucosa nasal y otro en el antebrazo <sup>(2)</sup>. Un valor inferior a -40 mV se considera patológico. En nuestro medio la diferencia del potencial nasal se utiliza principalmente en investigación, teniendo escaso papel en la práctica clínica.

### *3.1 Cribado neonatal*

La instauración del programa de cribado neonatal mediante la determinación de tripsinógeno inmunorreactivo ha permitido hacer un diagnóstico más precoz, y la posibilidad de iniciar los tratamientos necesarios antes de que se produzca deterioro irreversible de la situación clínica del paciente. A su vez, ha ayudado a conocer la historia natural de la enfermedad y a ofrecer consejo genético a los familiares de los enfermos.

El cribado neonatal consiste en la extracción de sangre de talón del recién nacido entre el 3<sup>er</sup> y 5<sup>o</sup> día de vida. En la muestra se determina el tripsinógeno inmunorreactivo junto con otras enfermedades según el tipo de programa de cribado que disponga cada Comunidad Autónoma. Si el tripsinógeno inmunorreactivo está elevado, según el punto de corte de cada laboratorio, se debe repetir la determinación y si se vuelve a confirmar la positividad, se derivará a los pacientes a una unidad de referencia para la realización del test de sudor. Algunas unidades de referencia emplean también el diagnóstico genético en este momento <sup>(2)</sup>, ya que cada centro

dispone de una estrategia diferente en función de la frecuencia de mutaciones de *CFTR* en su medio y del coste económico de cada determinación.

#### **4. Calidad de Vida en FQ**

En los últimos años la supervivencia de los pacientes con FQ se ha incrementado y por ello, han aumentado los estudios dirigidos a identificar los factores relacionados con una mayor calidad de vida, con el objetivo de optimizarla.

La principal herramienta para determinar la calidad de vida en los pacientes con FQ es el cuestionario revisado <sup>(11)</sup> y validado para población española <sup>(12)</sup>, denominado *CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised)*.

El cuestionario consta de 50 ítems en la versión de adolescente/adulto, 44 en la versión de padres y 35 en la versión para niños de 6 a 13 años. Los ítems se agrupan en diez dominios: capacidad física, escolaridad, vitalidad, emoción, social, imagen corporal, alimentación, tratamiento, percepción de la salud y peso; y dos escalas de sintomatología: respiratoria y digestiva. Se puntúan los ítems en una escala Likert de cuatro puntos, siendo las posibles respuestas: (Muy cierto/ Mayormente cierto/ Algo cierto/ Nunca cierto) o (Siempre/ A menudo/ A veces/ Nunca) o (Mucha dificultad/ Alguna dificultad/ Un poco de dificultad/ Ninguna dificultad) o (Bastante/ Algo/ Poco/ Nunca). La puntuación varía de 0 a 100 siendo las puntuaciones mayores las que corresponden a una mejor calidad de vida <sup>(12)</sup>, obteniéndose así, una puntuación para cada dominio.

Un trabajo realizado en Polonia acerca de la calidad de vida en pacientes con FQ utilizó el cuestionario *CFQ-R* en 70 adolescentes y en sus padres. El estudio concluye que la calidad de vida medida mediante el cuestionario es moderadamente buena. Los adolescentes otorgaron la puntuación más alta a los dominios relacionados con síntomas digestivos y alimentación, y dieron menor puntuación en carga del tratamiento, vitalidad, percepción de la salud y peso. Los varones puntuaron más alto el dominio capacidad física que las mujeres. Los pacientes con colonización por *Pseudomonas Aeruginosa* obtuvieron en el cuestionario cumplimentado por sus padres, menor puntuación en diferentes dominios del cuestionario, otorgando éstos, mayor puntuación a capacidad física, y síntomas respiratorios y digestivos y menor a carga del tratamiento<sup>(13)</sup>.

Otro estudio publicado en 2014 utiliza el cuestionario *CFQ-R* en 59 niños con FQ de diferentes centros de referencia de Hungría. Detectaron puntuaciones más bajas en los pacientes hospitalizados en el dominio referente a la capacidad física. Los pacientes colonizados por *Pseudomonas Aeruginosa* obtuvieron menor puntuación en los dominios de imagen corporal, y síntomas respiratorios, comparado con los que no estaban colonizados. Además, los pacientes con índice de masa corporal (IMC), por debajo del percentil 25 para su edad y sexo puntuaron más bajo en los dominios de problema de alimentación, imagen corporal y carga del tratamiento, comparado con los que tenían un índice de masa corporal (IMC) por encima del percentil 25. Se detectó una buena concordancia entre las puntuaciones de los niños y sus padres<sup>(14)</sup>.

Palermo compara mediante el mismo cuestionario, la calidad de vida en 46 niños y adolescentes con FQ. En su muestra compara las puntuaciones obtenidas por los pacientes que presentan dolor de cualquier tipo, con los que no tienen dolor o lo

tienen menos frecuentemente. El subgrupo que presenta dolor otorga menor puntuación en las dimensiones capacidad física, vitalidad, limitaciones de rol, y percepción de la salud, así como en problema de alimentación, carga del tratamiento, y síntomas respiratorios y digestivos. Concluyen por tanto, que el dolor es un factor importante relacionado con la calidad de vida en los niños y adolescentes con FQ <sup>(15)</sup>.

Una revisión sistemática analiza los estudios sobre la calidad de vida en adolescentes con FQ que han empleado el cuestionario CFQ-R en su versión para mayores de 14 años. Concluye que aunque se han analizado diferentes factores relacionados con la calidad de vida en los estudios, los que más impacto tienen en la calidad de vida son el FEV1% y las exacerbaciones respiratorias, que se correlacionaron de forma negativa con casi todos los dominios del cuestionario. Los varones otorgaron mayor puntuación al dominio capacidad física y menor a imagen corporal, comparado con las mujeres. El IMC estaba positivamente correlacionado con los dominios de imagen corporal y peso. La edad estaba negativamente correlacionada con la puntuación referente a carga del tratamiento <sup>(16)</sup>.

## **5. Manifestaciones digestivas**

Las manifestaciones clínicas digestivas son multiorgánicas, afectando a los órganos con expresión de *CFTR*: páncreas (*CFTR* está presente en las células epiteliales de los conductos pancreáticos), intestino (presente en las criptas intestinales) y vía biliar, ya que los conductos biliares tienen expresión de *CFTR* <sup>(2)</sup>.

La alteración a nivel pancreático produce secreciones más viscosas, con escasa cantidad de agua y bicarbonato, que bloquean la excreción de los conductos intralobulares y producen digestión del páncreas con desaparición del tejido

pancreático, que es reemplazado por tejido fibroso. Como consecuencia de ello se produce insuficiencia pancreática exocrina.

A nivel biliar, debido a la alteración de *CFTR* en células ductales, se produce una bilis menos fluida y alcalina, debido a una menor secreción de bicarbonato y agua, produciéndose obstrucción canalicular e impidiendo la excreción del flujo biliar. Como consecuencia, se produce lesión por los propios ácidos biliares endógenos. La afectación hepática secundaria a la alteración de las vías biliares, ya que el hepatocito no tiene expresión de *CFTR*, se conoce como Enfermedad Hepática asociada a Fibrosis Quística (EHFQ)<sup>(17)</sup>.

La lesión hepática típica de la FQ es la cirrosis biliar focal, secundaria a la obstrucción biliar y fibrosis periportal progresiva. Puede progresar a cirrosis biliar multilobular y a su vez a hipertensión portal y aumentar las complicaciones secundarias como ascitis, varices esofágicas e insuficiencia hepática que progrese a fallo hepático y precise trasplante hepático<sup>(17)</sup>.

Los factores que se asocian al desarrollo de EHFQ son: edad, sexo masculino, genotipo grave (77% de los EHFQ), íleo meconial, y la insuficiencia pancreática<sup>(18)</sup>. Según los estudios, se estima una prevalencia variable, entre 27% y 35% de los pacientes con FQ, con una incidencia máxima en la adolescencia, sin apenas incidencia más allá de los 18 años<sup>(17)</sup>.

Los principales criterios diagnósticos, fueron publicados por Carla Colombo<sup>(18)</sup>. Se define actualmente EHFQ como la presencia de dos de los siguientes criterios en dos o más evaluaciones consecutivas en un periodo de 6 a 12 meses<sup>(19)</sup>:



- Hepatomegalia con borde hepático mayor a 2 centímetros (cm) bajo el reborde costal en la línea medioclavicular.
- Al menos dos alteraciones de GOT, GPT y GGT por encima del límite superior de la normalidad.
- Puntuación de Williams  $\geq 4$  en la ecografía hepática <sup>(20)</sup>.

Para el diagnóstico de EHFQ además de la determinación de enzimas hepáticas, y la ecografía convencional, en los últimos años está cobrando relevancia el uso de la elastografía transitoria (FibroScan®), que realiza medición de la rigidez del tejido hepático mediante ecografía. Tiene buena correlación con fibrosis en biopsia hepática y con la presencia de varices esofágicas. Además, es una prueba rápida, no invasiva y fácilmente reproducible <sup>(21) (22)</sup>.

El único tratamiento utilizado actualmente en la EHFQ es el ácido ursodesoxicólico (UDCA). Se trata de un ácido biliar endógeno hidrofílico habitualmente utilizado en el tratamiento de la colestasis biliar, que aumenta el flujo biliar, disminuye los ácidos biliares tóxicos y aumenta los ácidos biliares hidrofílicos no tóxicos. También estimula la secreción de bicarbonato y cloro en el ducto biliar. El uso de UDCA a dosis de 15–20 mg/kg/día produce una disminución de las transaminasas GOT y GPT, mayor drenaje biliar y disminuye la afectación histológica <sup>(19)</sup>. Sin embargo, en 2014, una revisión Cochrane evaluó los estudios acerca de su eficacia clínica, sin encontrar suficiente evidencia para recomendarlo de forma rutinaria en todo paciente con EHFQ, al no encontrar datos acerca de resultados positivos a largo plazo como disminución de la tasa de mortalidad o de la necesidad de trasplante hepático <sup>(23)</sup>.

Como consecuencia de la alteración de la digestión, motilidad y absorción, en la FQ se produce íleo meconial, obstrucción intestinal distal y enfermedad hepatobiliar

(colestasis, litiasis y cirrosis biliar focal). En el 85-90% de los pacientes se produce insuficiencia pancreática exocrina, que a su vez provoca malabsorción de grasas con esteatorrea y déficit de absorción de vitaminas liposolubles<sup>(1)</sup>, derivándose de ello, una malnutrición secundaria.

Por todas estas manifestaciones, junto a la susceptibilidad a las infecciones respiratorias y la afectación de la función respiratoria, la calidad de vida de estos pacientes se encuentra muy disminuida, y es dependiente de la realización de múltiples pruebas complementarias y de la utilización de varios fármacos, lo cual dificulta la adherencia terapéutica.

## **6. ERGE en la población general**

Se define el reflujo gastroesofágico (RGE) como el paso de contenido alimentario desde el estómago al esófago, pudiendo éste ser fisiológico y asintomático<sup>(24)</sup>. Cuando el reflujo produce síntomas (pirosis, vómitos, regurgitaciones) o complicaciones (esofágicas o extraesofágicas como las respiratorias) se denomina enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y es patológico<sup>(25)</sup>. En España, la prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico se estima que es mayor del 30% de la población general<sup>(26)</sup>. Un estudio realizado en Francia en 2012 concluyó que la prevalencia de ERGE diagnosticada por síntomas típicos en niños es 10,3%<sup>(27)</sup>.

La ERGE se presenta con sensación de pirosis y regurgitación como síntomas típicos pero los síntomas extraesofágicos, también llamados síntomas atípicos y que afectan a la vía aérea (ronquera, tos crónica...) pueden estar presentes en ausencia de síntomas digestivos típicos<sup>(28)</sup>.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que el reflujo gastroesofágico puede producir síntomas extraesofágicos son: irritación directa del epitelio de la vía aérea por parte del material de reflujo; hipersensibilidad de las vías aferentes del reflejo de la tos que parten de la vía aérea, por el ácido del reflujo, y reflejo neuronal entre el esófago y el tracto aéreo. A todo ello contribuye la incontinencia de la función de la barrera antirreflujo formada por el esfínter esofágico inferior (EEI), el ángulo de Hiss y los pilares diafragmáticos <sup>(28)</sup>.

Se han propuesto dos tipos de teorías fisiopatológicas para la aparición de síntomas extraesofágicos. La “teoría del reflujo” propone que el material refluido a través de los esfínteres esofágicos hacia las vías respiratorias puede producir síntomas pulmonares, faríngeos o a otros niveles como erosiones dentales o sinusitis, y que se debe al contacto directo del material gástrico con zonas bronquiales y laríngeas. La “teoría del reflejo” propone que el reflujo esofágico distal estimula mecanismos mediados por el nervio vago, debido al origen embriológico común del esófago y el árbol bronquial, produciendo sintomatología a dicho nivel <sup>(29)</sup>.

### 5.1 Síntomas de ERGE

La sintomatología que se ha asociado a RGE es la siguiente <sup>(30)</sup>:

- Síntomas Digestivos
  - Nauseas, regurgitación, vómitos.
  - Rechazo del alimento, irritabilidad, malnutrición, rumiación, atragantamiento.
- Dolor a diferentes niveles

- Odinofagia, disfagia, dolor retroesternal o abdominal.
- Síntomas secundarios a esofagitis
  - Hematemesis, melenas, anemia.
- Manifestaciones respiratorias
  - Apnea, tos nocturna, estridor, laringitis, asma, neumonía recurrente.

## 5.2 Diagnóstico de ERGE.

La historia clínica es el elemento más importante en el diagnóstico de la ERGE <sup>(31)</sup>. En la mayoría de los niños, el diagnóstico de ERGE es clínico, basado en la anamnesis y exploración física, y no se necesitaría ninguna prueba complementaria para su diagnóstico <sup>(32)</sup>. Es preciso individualizar la situación del paciente, y en líneas generales, se indicaría la realización de pruebas complementarias cuando los síntomas no son favorables a pesar del tratamiento, hay sospecha de complicaciones o es preciso establecer la relación del RGE con síntomas extradigestivos <sup>(30)</sup>.

Un estudio publicado en 2016 evalúa los resultados de monitorización con pH-IIM en 43 niños sanos, y con sospecha de ERGE. En función de que presentaran síntomas típicos o atípicos fueron distribuidos en dos grupos. De los 43 pacientes, 24 tenían síntomas típicos y 19 síntomas atípicos de ERGE. La pH-IIM detectó de forma significativa más episodios de reflujo en comparación con la pHmetría aislada. La impedanciometría detectó de forma significativa mayor índice de síntomas y mayor probabilidad de asociación de síntomas que la pHmetría. Los pacientes con síntomas atípicos tenían mayor número de reflujos ácidos, mayor índice de síntomas y mayor alargamiento del aclaramiento del bolo que los pacientes con síntomas típicos <sup>(33)</sup>.

### 5.2.1 pHmetría esofágica de 24 horas

Para la evaluación de los episodios de reflujo ácido ( $\text{pH} < 4$ -7 en esófago) tradicionalmente se ha empleado la pHmetría de 24 horas, mono o doble canal (con 2 sensores de pH, en estómago y esófago). La monitorización del pH esofágico se introdujo en 1969 <sup>(34)</sup> y ha sido el “*patrón oro*” para el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico desde 1980.

La pHmetría convencional de 24 horas analiza la frecuencia y duración de los episodios de reflujo ácido esofágicos (definidos como una caída del pH intraesofágico por debajo de 4) <sup>(35)</sup>.

Las indicaciones de realización de la pHmetría esofágica de 24 horas en niños se establecieron por la *North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN)* en 1995 <sup>(36)</sup> y fueron las siguientes:

- Estudio de síntomas atípicos de ERGE.
- Evaluación de la eficacia del tratamiento antirreflujo médico o quirúrgico.
- Estudio de neumonías recurrentes.
- Previo a la realización de una funduplicatura.

Sin embargo, esta técnica solo puede detectar episodios de reflujo ácido en el esófago, por lo que no permite el diagnóstico de otros episodios de reflujo no ácido.

La pHmetría precisa de un catéter con un microelectrodo de pH, de cristal o de antimonio, previamente calibrado con una referencia externa y conectado a un dispositivo de almacenamiento de datos. El catéter se introduce vía transnasal y detecta los episodios de reflujo ácido. Se aconseja retirar la medicación antirreflujo al menos

48 horas antes, y los antiácidos como ranitidina y omeprazol, 72 horas antes, para evitar falsos negativos. Para considerar la prueba válida se debe registrar al menos 18 horas, e incluir periodos diurnos y nocturnos <sup>(30)</sup>. También es posible hacer una pHmetría situando directamente un sensor de pH inalámbrico a 6 cm del EEI <sup>(37)</sup>.

Los parámetros “clásicos” de valoración de la pHmetría se consideran: número de episodios de reflujo, número de episodios de reflujo mayores de 5 minutos, duración del episodio más largo, y el índice de reflujo (IR) o fracción de tiempo con pH menor de 4 <sup>(30)</sup>.

Otros parámetros que se pueden registrar son la duración media de episodios de reflujo, número de reflujos por hora, aclaramiento esofágico, área bajo la curva con pH menor de 4 y el índice oscilatorio <sup>(38)</sup>.

Se han sugerido diferentes rangos de normalidad, siendo los más utilizados los propuestos por Vandenplas <sup>(39)</sup>.

El parámetro más importante es el índice de reflujo ya que es el que mejor discrimina el diagnóstico de ERGE. Algunos autores clasifican la gravedad de la ERGE según el índice de reflujo en leve (IR <10%), moderado (IR 10-20%) y grave (IR>20%) <sup>(40)</sup>.

Se propone un punto de corte en niños de IR mayor de 7% como diagnóstico de ERGE <sup>(39)</sup>. El resto de resultados tienen un papel más limitado y permiten añadir más información al IR, pero hay menos estudios de sus valores de referencia, por lo

que han de ser individualizados en función de la edad y características del paciente. El número de reflujos con una duración mayor de 5 minutos y la duración del reflujo más largo se relacionan con el aclaramiento esofágico, y con una mayor gravedad de los episodios de reflujo <sup>(30)</sup>.

El índice oscilatorio es el intervalo temporal de la monitorización en que el pH oscila entre 3,75 y 4,25, debido a la posibilidad de que el sensor de pH no lo haya identificado correctamente como ácido. Permite sugerir ERGE en pacientes con IR normal pero índice oscilatorio alto (mayor de 15%), considerando el punto de corte inferior 10% <sup>(41)</sup>.

El área bajo la curva con pH menor de 4 mide la relación tiempo-pH ácido, y se correlaciona con el grado de esofagitis. Se considera superior al resto de parámetros clásicos por aglutinar varios de ellos en un único parámetro <sup>(30)</sup>, y se relaciona con el IR. Vadenplas propone un valor normal de área bajo la curva con pH ácido de 42,5 unidades de pH por minuto (U.pH/min) o 2000 U.pH/min según el cálculo de suma acumulativa <sup>(42)</sup>.

### *6.2.2 Otras pruebas complementarias*

Se han empleado otras pruebas complementarias para evaluar el reflujo postprandial. Éstas han sido el tránsito gastroesofágico con contraste oral (generalmente bario), la gammagrafía y la manometría.

La manometría esofágica no permite el diagnóstico de ERGE pero puede diagnosticar otras enfermedades con las que hay que hacer el diagnóstico diferencial como la acalasia esofágica. También permite aportar información acerca de los

mecanismos fisiopatológicos del reflujo, como la relajación inapropiada del EEI. Los estudios radiológicos con contraste o la gammagrafía no son útiles para el diagnóstico de ERGE pero pueden ser de utilidad para descartar anomalías anatómicas del tracto gastrointestinal que pudieran causar síntomas similares al reflujo <sup>(32)</sup>. La endoscopia permite únicamente el diagnóstico de la esofagitis, y esta puede ser una complicación de la ERGE <sup>(31)</sup>.

Las últimas recomendaciones, como la guía de consenso europeo y norteamericano para el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños <sup>(43)</sup>, reconocen la superioridad de la pH-Impedanciometría intraesofágica multicanal (pH-IIM) frente a la pHmetría clásica de 24 horas, al tránsito gastroesofágico con bario, y a la endoscopia digestiva alta en el diagnóstico de ERGE. Un estudio publicado en 2016, compara de forma retrospectiva los resultados de pHmetría y pH-IIM, con el tránsito con bario y con la endoscopia digestiva alta en niños con síntomas de reflujo, demostrando de nuevo la superioridad de la pH-IIM frente al resto <sup>(44)</sup>, ya que el 47,18% de los niños evaluados con pH-IIM habrían quedado sin diagnosticar de ERGE si se hubiera empleado únicamente pHmetría.

Los estudios de radiodiagnóstico con contraste incluyen la realización de varias imágenes mientras se deglute un preparado con contraste radiológico como el bario, pero la duración del estudio es muy limitada para poder detectar episodios de reflujo patológico o frecuencia de los mismos. La gammagrafía esofágica toma imágenes tras la ingestión de un preparado marcado con tecnecio<sup>99</sup> pero tampoco se justifica su utilización con el fin de diagnosticar ERGE, ya que solo permite evaluar el reflujo postprandial durante un tiempo breve y el vaciamiento gástrico, careciendo además de valores de referencia y de técnicas estandarizadas <sup>(45)</sup>.



## 7. PH-Impedanciometría intraesofágica multicanal

Las primeras publicaciones acerca de la pH-Impedanciometría intraesofágica multicanal aparecieron en 1991 <sup>(46)</sup>. Se desarrolló esta técnica que combina la pHmetría convencional con la impedanciometría para registrar también los reflujos alcalinos (pH>7) y débilmente ácidos (pH entre 4 y 7), así como la naturaleza del material refluido (sólido, líquido o gas), la altura a nivel esofágico que alcanza el material refluido (relevante en la patología respiratoria debido a las microaspiraciones) y la relación con los síntomas detectados por el paciente <sup>(47)</sup>.

En niños, se utiliza esta técnica para el diagnóstico de ERGE desde 2008 <sup>(48)</sup>. Ha sido aprobada para el diagnóstico de ERGE por la *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*, (ESPGHAN) <sup>(43)</sup> y la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (NASPGHAN) <sup>(32)</sup>.

La impedanciometría es una técnica que consiste en la medición de la resistencia al paso de una corriente eléctrica entre dos electrodos que ofrece un bolo de líquido y/o gas cuando éste los atraviesa, independientemente del pH. Cuando el bolo contiene sustancias con elevada carga iónica como reflujo o el suero salino se produce alta conductividad y por tanto, baja resistencia o impedancia y cuando el bolo contiene baja carga iónica como el aire, se transmite menos eficazmente la corriente eléctrica y produce alta resistencia o impedancia <sup>(49)</sup>.

Generalmente se emplea en combinación con un sensor de pHmetría clásica pero también puede hacerse en combinación con manometría <sup>(35)</sup>. Así se permite la

valoración de la progresión del bolo esofágico sin necesidad de radiación. Cuando el bolo alcanza el canal de impedancia, esta disminuye rápidamente. La entrada del bolo se produce cuando disminuye la impedancia un 50% respecto a la línea basal y la salida del bolo se produce por encima del 50% de la línea basal de impedancia.

Midiendo los valores de impedancia en múltiples lugares (multicanal) se puede determinar la dirección del movimiento del bolo basándose en la diferencia temporal entre la entrada y la salida del bolo en cada canal (la progresión del bolo de proximal a distal indica un movimiento anterógrado del mismo, mientras que la progresión del bolo de distal a proximal indica un movimiento retrógrado) <sup>(35)</sup>.

El tiempo de aclaramiento del bolo es el periodo que ocurre desde la entrada hasta la salida del mismo. El tiempo de aclaramiento químico o aclaramiento ácido es aquel en el que el esófago está expuesto a un pH menor de 4 (ver figura 1).

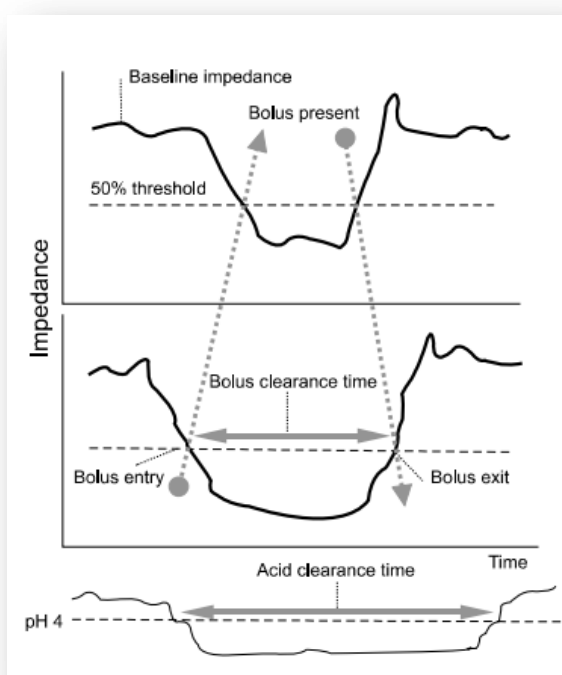
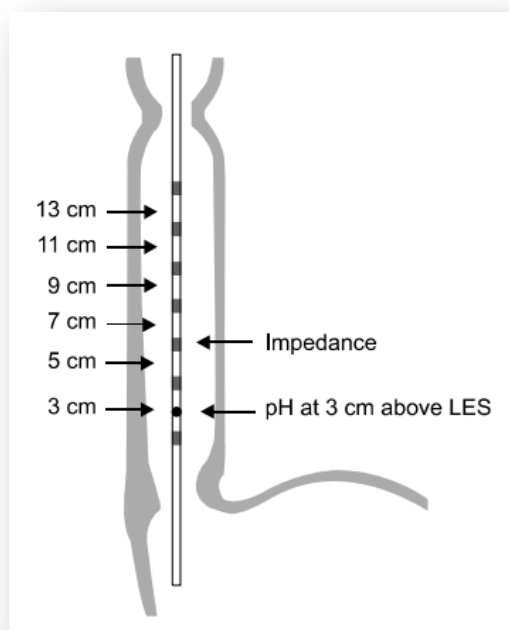


Figura 1. Episodio de reflujo ácido en IIM. Fuente: *Impedance-pH Monitoring in Children* <sup>(49)</sup>.

Al igual que la pHmetría, la pH-IIM consta de un catéter con un sensor de pH generalmente de antimonio (en ocasiones se puede usar un catéter con dos sensores) y 7 electrodos de impedancia que forman 6 canales. La distancia entre electrodos en los catéteres para lactantes es 1,5 cm y 2,5 cm en los pediátricos y de adultos. Se deben usar dispositivos apropiados a la talla del paciente. Existen catéteres para lactantes (talla menor 75 cm), pediátricos (talla entre 75 y 150 cm) y para adultos (más de 150 cm de talla). Todos tienen un diámetro de 6,4 French (Fr) (2,13 mm) <sup>(43)</sup>, estando disponibles tanto para uso único como para utilización repetida previa esterilización. El precio del no reutilizable varía en función del fabricante, pero está estimada en 150 euros.

El catéter se coloca vía nasal en ayunas, quedando el sensor de pH situado dos vértebras por encima del diafragma <sup>(49)</sup>. También se pueden usar fórmula de Strobel <sup>(50)</sup>, que calcula la distancia del EEI a la nariz, principalmente en lactantes, ya que parece sobreestimar la longitud esofágica en niños de más talla <sup>(43)</sup>. Recientemente, el grupo de *Great Ormond Street Hospital* ha propuesto también una tabla para calcular la distancia de longitud del catéter de pH-IIM a introducir para su colocación a nivel de dos vértebras por encima del nivel diafragmático recomendándose un control radiológico para confirmar la adecuada colocación <sup>(51)</sup>.



*Figura 2. Esquema de catéter pediátrico de pH-IIM. LES=lower esophageal sphinter (esfínter esofágico inferior). Impedance =impedancia. (Fuente: Impedance-pH Monitoring in Children).*

Una vez colocado, se calibra el sensor de pH con dos soluciones administradas por el fabricante, una de pH 4 y otra de pH 7 <sup>(43)</sup>. No se emplea sedación ni anestesia, al ser una prueba molesta pero indolora para el paciente. Este debe seguir las mismas recomendaciones que para la pHmetría clásica. Durante las 24 horas de la monitorización debe registrar los horarios de ingesta, sueño, y cualquier evento o problema con el dispositivo, así como presionar el botón de “evento” cuando tenga un síntoma relevante. Se debe retirar la medicación siete días antes para los inhibidores de la bomba de protones, tres días para los antagonistas del receptor de histamina-2 y tres días para los procinéticos <sup>(47)</sup>. Los pacientes deben evitar bebidas carbonatadas gaseosas, comidas muy ácidas, calientes o frías, que pudieran interferir con el sensor de pH.

Cuando se completa el estudio, se presiona el botón de finalización, se apaga el dispositivo y se retira el catéter. Posteriormente se descarga la información obtenida en un ordenador para su análisis por un software específico <sup>(49)</sup> que permite la evaluación manual de los trazos de impedancia. Se puede realizar un análisis visual manual analizando los marcos consecutivos de 2 a 4 minutos, que representan 360 a 720 cuadros para un registro de 24 horas. La duración del análisis está estimada entre una y tres horas, dependiendo de la experiencia del investigador y la cantidad de episodios de reflujo a analizar. También se puede realizar un análisis automático descargando el informe con todos los parámetros de pH-IIM de los episodios de reflujo que detecta el software. El análisis automático tiene una alta sensibilidad con una especificidad más baja, y con alta variabilidad inter e intraobservador. Sin embargo, la *ESPGHAN* recomienda para la práctica clínica por tanto, el análisis automático, con el objetivo de reducir el tiempo y coste de interpretación manual por un experto <sup>(43)</sup>.

La incidencia de complicaciones durante el procedimiento es muy baja. Teóricamente puede aparecer: sangrado con la introducción del catéter, paso del dispositivo a las vías respiratorias, o fallo técnico del sensor<sup>(43)</sup>.

### *6.1 Ventajas de la pH-IIM*

La combinación de ambas pruebas, permite identificar mejor los episodios de reflujo gastroesofágico, su tipo, localización (distal o proximal), y altura alcanzada del material refluído, pudiendo así detectar los episodios que alcanzan segmentos más altos y que pueden producir aspiraciones pulmonares.

Las ventajas de la pH-impedanciometría combinada frente a la pHmetría aislada son: detección de episodios de reflujo gastroesofágico no ácido (más relacionados con la sintomatología respiratoria), reflujo de material gaseoso, detección de la altura del material refluído hasta extremos muy proximales del esófago, detección de episodios de reflujo postprandiales y establecimiento del aclaramiento del bolo alimentario. Por ello, además de las características químicas del reflujo (medidas mediante el sensor de pH de la pHmetría tradicional), esta prueba aporta información sobre las características físicas, altura del reflujo y aclaramiento físico y químico.

PARÁMETRO	PHMETRÍA	PH-IIM
RGE ácido	Sí	Sí
RGE no ácido	Indetectable	Sí
Reflujo mixtos	Indetectable	Sí
Reflujo gaseoso	Indetectable	Sí
Altura reflujo	Indetectable	6 niveles
Aclaramiento físico	Indetectable	Sí
Aclaramiento químico	Sí	Sí
RGE postprandial	Indetectable	Sí
Coste económico	Bajo	Alto
Interpretación	Sencilla	Difícil

Tabla 4. Comparación entre pHmetría y pH-IIM. Fuente: ESPGHAN MII-pH Recording Protocol.

En resumen, la pH-IIM permite definir:

- **Dirección del bolo:** Distinción entre episodio de reflujo de deglución.
- **Sintomatología:** Correlación de la sintomatología con cada episodio de reflujo.
- **Altura:** Determinación del último canal de impedancia que alcanza el material refluído.
- **Material refluído:** características físicas como gas, líquido y mixto.
- **PH del material refluído:** utilidad para la medición de la respuesta al tratamiento con supresores de la acidez gástrica.

## 6.2 Limitaciones de la pH-IIM

- **Coste económico.** Los catéteres de impedanciometría tienen un coste aproximadamente, tres veces mayor a los de pHmetría.
- **Interpretación.** Requiere más tiempo para su interpretación y personal formado en la técnica.

- **Valores de referencia.** No existen valores de referencia estandarizados en población pediátrica sana.
- **Correlación.** No se correlacionan los hallazgos en la pH-IIM con el grado de intensidad de la enfermedad por reflujo gastroesofágico o con la presencia de esofagitis.
- **Cantidad.** No valora el volumen refluído al esófago.
- **Complicaciones de la ERGE.** No se detectan con la prueba.

### 6.3 Indicaciones de la pH-IIM

Esta prueba forma parte de la práctica clínica habitual y está indicada, según la *ESPGHAN* cuando el paciente presenta sintomatología extradigestiva (también llamada atípica) de reflujo gastroesofágico, como la patología pulmonar, laringofaríngea, así como cuando la respuesta al tratamiento antirreflujo no es adecuada, o previa a la cirugía antirreflujo.

Las indicaciones, por tanto, de la pH-IIM son las siguientes<sup>(43)</sup>:

- **Diagnóstico de ERGE en pacientes con situaciones especiales**
  - Lactantes con pausas de apnea y/o episodios aparentemente letales (se recomienda el uso concomitante de pulsioximetría continua).
  - Pacientes alimentados por sonda nasogástrica.
  - Pacientes con nula o escasa capacidad de producir ácido (gastritis atrófica o tras gastrectomía).
  - Pacientes menores de 2 años (en estos pacientes la alimentación principal es láctea y por lo tanto, con pH básico).
  - Aerofagia (permite detectar episodios de reflujo gaseoso).

- **Síntomas atípicos**

- Síntomas otorrinolaringológicos: tos, laringitis de repetición, estridor, otitis media aguda recidivante.
- Síntomas respiratorios: asma de mal control, neumonías de repetición.
- Síntomas neurológicos: pacientes que no expresan sintomatología (autismo o parálisis cerebral) y en episodios paroxísticos sugerentes de RGE.

#### *6.4 Definiciones de parámetros de Impedanciometría multicanal intraluminal*

**Parámetros del sensor de pHmetría:** serían los mismos que la pHmetría de 24 horas convencional.

- Número total de episodios de reflujo
- Número de episodios mayores de 5 minutos
- Episodio de reflujo más largo
- Índice de reflujo o fracción de tiempo con pH menor de 4

#### **Parámetros de impedanciometría**

- **Episodio de reflujo líquido:** definido por una caída secuencial y retrógrada de la impedancia al menos 50% de la línea basal, al menos en los dos canales más distales de impedancia (3 canales consecutivos). El final de un episodio de reflujo se define como el momento cuando el valor de la impedancia recupera al menos el 50% del valor inicial basal.
- **Reflujo de gas:** Se considera una elevación brusca (no más de 2 segundos) de al menos el 50% del valor basal de impedancia en al menos 2



canales consecutivos (uno de ellos  $>5000 \Omega$ ). Tiene alta impedancia porque el aire es un mal conductor de la electricidad. En general los reflujos gaseosos son excluidos porque superan el esfínter esofágico superior y son eliminados <sup>(35)</sup>.

- **Reflujos mixtos:** combinación de patrones líquido y gaseoso <sup>(43)</sup>.
- **Deglución:** Descenso brusco de la impedanciometría en sentido anterógrado.
- **Ácido:**  $\text{pH} \leq 4$  al menos 4 segundos. Si estaba por debajo de 4, si cae una unidad al menos 4 segundos.
- **Débilmente ácido:** Caída de ácido  $>$  de una unidad al menos 4 segundos cuando el pH está entre 4-7.
- **No ácido:** pH no disminuye por debajo de 7.
- **Extensión proximal:** Último canal proximal en el que se aprecia caída del trazado. También se considera extensión proximal si alcanza uno o los dos últimos canales de impedancia <sup>(35)</sup>.

#### **Parámetros de impedanciometría relacionados con síntomas <sup>(43)</sup>:**

Es importante mencionar que no todos los eventos de reflujo pueden causar síntomas y es posible que no todos los síntomas sean producidos por episodios de reflujo. Se consideran síntomas relacionados con reflujo los que ocurren en los dos minutos posteriores al episodio de reflujo <sup>(37)</sup>. También es posible que ocurran varios síntomas durante un episodio de reflujo prolongado, y que no sea registrado. Un resultado positivo en los índices de asociación de los síntomas solo indica asociación positiva de los mismos con los episodios de reflujo, no indica causalidad y su interpretación debe contextualizarse según los resultados de la prueba <sup>(47)</sup>.

- **Índice de síntomas (IS):** porcentaje de síntomas del total de los mismos que ocurre dentro de los 5 minutos anteriores o siguientes a un episodio de reflujo. Se considera una existencia de asociación positiva reflujo-síntoma si el índice es igual o mayor del 50%. Es un parámetro simple y fácil de calcular; su principal desventaja es que no tiene en cuenta el número total de episodios de reflujo, lo que supone una importante limitación para establecer la correlación síntomas-reflujo <sup>(35)</sup>.
- **Índice de sensibilidad de los síntomas (ISS):** número de reflujos relacionados con un síntoma dividido entre el total de reflujos registrados. Se considera correlación RGE-síntoma positiva si es igual o superior al 10%. Al igual que en el caso anterior, es un parámetro sencillo y de fácil cálculo pero no tiene en cuenta el número total de síntomas <sup>(35)</sup>.
- **Probabilidad de asociación de los síntomas (SAP):** determina si la correlación reflujo-síntoma es estadísticamente significativa mediante el test de Fisher, realizado de forma automática por el programa informático. Se utiliza para abordar las limitaciones del IS e ISS, ya que ambos están muy influidos por la frecuencia, ya sea de los síntomas o de los episodios de reflujo.

	IS	ISS	SAP
<b>Definición</b>	Porcentaje de episodios de síntomas asociados con reflujo	Porcentaje de episodios de reflujo asociados con síntomas	Cálculo de la relación estadística entre episodios de síntomas y de reflujo utilizando el test exacto de Fisher
<b>Positividad</b>	50%	10%	95%
<b>Ventaja</b>	Parámetro simple y comprensible	Parámetro simple y comprensible	Mejor relación entre síntomas y reflujo
<b>Inconveniente</b>	No considera la cantidad total de episodios de reflujo	No considera la cantidad total de episodios de síntomas	Cálculo manual es difícil

Tabla 5. Métodos de Análisis de Asociación de Síntomas en pH-IIM. (Fuente: Impedance-pH Monitoring in Children<sup>(49)</sup>) IS=Índice de síntomas. ISS=Índice sintomático de síntomas. SAP=Probabilidad de asociación de los síntomas.

## 6.5 Valores de referencia

Los valores de referencia, representados típicamente por el percentil 95 de los controles, varían tanto en pHmetría aislada como en la combinada con impedanciometría dependiendo del tipo de sistema usado, la realización intratratamiento o la suspensión de la medicación antisecretora y antiácida y en ocasiones, la población en la que se haya realizado el estudio<sup>(37)</sup>.

Se han publicado valores de referencia únicamente en niños prematuros<sup>(52)</sup> y en adultos<sup>(53) (54)</sup>.

La principal limitación de esta prueba se debe a la falta de valores de referencia en población pediátrica sana, ya que debido a consideraciones éticas no se puede realizar esta prueba invasiva en niños sanos. En función de los hallazgos de la pH-impedanciometría, no existe una graduación de la gravedad estandarizada.

Según el consenso de de *EURO-PIG Working Group* de 2012, avalado por la *ESPGHAN* <sup>(43)</sup>, se definen como patológicos los siguientes hallazgos en la impedanciometría:

- Elevado número de episodios de reflujo
  - >70 episodios en 24 horas en pacientes con edad mayor o iguales a un año.
  - >100 episodios en los pacientes con edad menor de un año.
- Índice de síntomas (IS) >50%.
- Índice de sensibilidad de síntomas (ISS) >10%
- Probabilidad de asociación de síntomas: por acuerdo estadístico, se considera positivo si es >95%.

#### *6.6 Fiabilidad y validez de la pH-IIM*

Los estudios que analizan la fiabilidad, validez y reproductibilidad de la pHmetría e impedanciometría, son escasos. Además, la población analizada es muy heterogénea, así como el método de interpretación (manual o automático) o los valores de referencia empleados. Sin embargo, la validez y la reproductibilidad han sido positivas.

Recientemente (2016), Safe publicó un estudio retrospectivo analizando 177 pH-IIM en niños, obteniendo una sensibilidad de la pHmetría de 32,33%, comparado con la de la impedanciometría que fue 90,98%. El valor predictivo negativo de la pHmetría obtenido fue 38,78%, comparado con el de la impedanciometría aislada que fue 82,61%. Cuando se excluyó la asociación de síntomas, no se encontraron diferencias significativas en sensibilidad para pHmetría e impedanciometría <sup>(44)</sup>.

En 2002, Welz analiza la sensibilidad de la pHmetría comparado con impedanciometría en 50 lactantes, con un resultado de 54,3% de sensibilidad, y 56,7% de valor predictivo negativo <sup>(55)</sup>.

En un estudio analizando 25 pH-IIM de niños, se informó de una sensibilidad de la pHmetría de 80,6%; y 76,1% de sensibilidad de la impedanciometría aislada <sup>(56)</sup>.

En pacientes adultos la reproductibilidad de la pH-IIM ha sido del 75 al 88% <sup>(57)</sup>. En otro estudio también en adultos, la sensibilidad de la pHmetría comparada con la pH-IIM fue 100%, con una especificidad de 68% <sup>(58)</sup>.

En un trabajo realizado en población pediátrica, se ha obtenido buena reproductibilidad de la pH-IIM, siendo mayor para los episodios de reflujo ácido, y con buena concordancia interinvestigadores <sup>(59)</sup>. Otro estudio publicado en 2011, acerca de la concordancia inter e intraobservador en el análisis de pH-IIM en niños, obtuvo un acuerdo perfecto con coeficiente kappa mayor de 0,8 para ambas concordancias <sup>(60)</sup>.

## **8. Tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en la población general**

### **7.1 Tratamiento médico**

El manejo inicial de la ERGE consiste en medidas higiénico dietéticas para mejorar los síntomas, que se deben recomendar junto con el tratamiento elegido. En los lactantes estas medidas consisten en realizar tomas más frecuentes de menor

cantidad asegurando un adecuado aporte calórico. En los adolescentes se aconseja evitar determinados alimentos como cafeína, chocolate, alcohol y comidas picantes como posibles desencadenantes de síntomas <sup>(45)</sup>.

El principal tratamiento de la ERGE ácido es la terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) <sup>(61)</sup>. Estos fármacos producen una inhibición de la bomba Na+K+ATPasa situada en la membrana apical de la célula parietal gástrica. Inhiben secundariamente la acción de gastrina, de histamina y de los agentes muscarínicos. Han demostrado mayor eficacia que los antagonistas del receptor H2 (receptor de histamina 2), como la ranitidina, que además presentan fenómeno de taquifilaxia a las 6 semanas de tratamiento <sup>(45)</sup>. Tienen una vida media de 24 horas y se administran una o dos veces al día. En pediatría solo están autorizados omeprazol y esomeprazol, por ficha técnica en mayores de 1 año. Es preciso remarcar que en los estudios publicados en Europa el IBP más utilizado es el omeprazol; sin embargo, en Estados Unidos, en los estudios se utiliza más frecuentemente esomeprazol. En España el precio de comercialización de esomeprazol es aproximadamente el doble de omeprazol, con las mismas indicaciones <sup>(31)</sup>, por lo que se considera éste de primera elección.

En niños con ERGE y daño histológico esofágico secundario a reflujo en la endoscopia digestiva alta, esomeprazol a dosis de 5, 10 o 20 mg ha demostrado ser bien tolerado (los únicos efectos secundarios fueron diarrea en 2,8%, cefalea en 1,9% y somnolencia en 1,9% en un ensayo clínico doble ciego con placebo en 109 niños), siendo además, eficaz para disminuir la frecuencia y gravedad de los síntomas relacionados con ERGE <sup>(62)</sup>.

En niños con ERGE de uno 1 a 24 meses, las dosis 0,25 mg/kg/día y 1 mg/kg/día de esomeprazol fueron bien toleradas y demostraron supresión ácida y disminución de la exposición esofágica al ácido <sup>(63)</sup>.

La esofagitis erosiva se caracteriza por lesiones histológicas y endoscópicas que según los últimos ensayos clínicos, tanto en adultos y en niños, mejoran con esomeprazol <sup>(64)</sup>.

Desde el punto de vista fisiopatológico los fármacos procinéticos podrían tener un papel importante en el tratamiento de ERGE no ácido en lactantes pero en la práctica clínica han demostrado escasa utilidad <sup>(31)</sup> y la guía NICE para el manejo de la ERGE en niños no lo recomienda <sup>(24)</sup>.

## *7.2 Tratamiento quirúrgico*

En los casos que no respondan a tratamiento médico se puede plantear el tratamiento quirúrgico, que consiste en una funduplicatura de Nissen <sup>(24)</sup>, mediante laparoscopia o laparotomía clásica. Los objetivos son: mejorar los síntomas, curar las lesiones de los tejidos, evitar las complicaciones y reducir el uso de recursos sanitarios.

Las indicaciones más frecuentes de tratamiento quirúrgico son <sup>(32)</sup>:

- ERGE y retraso mental severo.
- Insuficiente control de los síntomas con el tratamiento médico.

- Necesidad de tomar medicación permanentemente.
- Presencia de manifestaciones respiratorias graves claramente relacionadas con el reflujo.

## **9. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en Fibrosis Quística**

### *8.1 Prevalencia*

En los últimos años, se ha descrito una mayor prevalencia de la ERGE en pacientes con Fibrosis Quística comparado con la población general, estimándose de forma variable en los estudios, según la modalidad empleada en la definición, una frecuencia entre el 25 y 81% <sup>(65)</sup> <sup>(66)</sup>.

En un estudio llevado a cabo en 2014 se realizó pH-IIM junto a manometría a 20 adultos jóvenes con FQ sin ningún tipo de síntomas de reflujo. El 42% tenía hallazgos compatibles con ERGE ácido. En 11 de 12 pacientes a los que realizaron manometría se demostró además una baja presión del EEI. No se encontró relación del reflujo con la función pulmonar ni con la calidad de vida. De los accesos de tos registrados, el 37% fueron relacionados con episodios de reflujo, principalmente ácido. Los autores de este trabajo proponen investigar el reflujo gastroesofágico en los pacientes con FQ que estén asintomáticos, ya que la ERGE en estos pacientes por la sintomatología de su enfermedad de base, puede pasar desapercibida, y es posible que un tratamiento precoz pudiera proteger de las consecuencias a nivel pulmonar <sup>(67)</sup>.



## 8.2 Mecanismos fisiopatológicos

Los factores teóricos que pueden predisponer a mayor reflujo gastroesofágico en los pacientes con FQ son <sup>(66)</sup>: fármacos que reducen la presión del esfínter esofágico inferior (betagonistas), tos persistente (que produce aumento de la presión intrabdominal), fisioterapia respiratoria (mediante el drenaje postural, la espiración forzada, y postura de Trendelenburg) y el retraso del vaciado gástrico por dieta con alto contenido en grasas, aspecto también frecuente en los pacientes con FQ <sup>(68)</sup>. Otros factores que pueden predisponer al desarrollo de ERGE en los pacientes con FQ son la hiperinsuflación pulmonar secundaria a la enfermedad pulmonar obstructiva y la hiperalimentación para compensar la malnutrición <sup>(69)</sup>.

Otro estudio que evalúa la relación de la fisioterapia respiratoria con el RGE en FQ, realiza pH-IIM durante 24 horas a 20 lactantes (edad media 12 meses, rango 8-34 meses) con FQ. Éstos recibían además, dos sesiones de fisioterapia de drenaje de secreciones, una de ellas con inclinación de la cabeza 20° y otra sin inclinación. Se diagnosticó ERGE en el 50% de los pacientes, siendo éste ácido en 63%, no ácido en 37% y con alcance proximal en el 72%. No encontraron diferencias significativas en el tipo de fisioterapia respiratoria realizada con los parámetros de reflujo ni con la extensión proximal <sup>(70)</sup>.

En 2012, Pauwels y col estudian los mecanismos fisiopatológicos del RGE en 12 pacientes con FQ y en 11 voluntarios sanos, realizando pH-IIM durante dos horas, y manometría esofágica a nivel del EEI. Concluyen que los pacientes con FQ tienen menor presión en el EEI que los voluntarios sanos, tanto en periodos preprandiales (13 vs. 24 mmHg,  $p=0,04$ ) como postprandiales 10 vs. 18 mmHg,  $p=0,01$ ), con mayor número de relajaciones totales del EEI asociadas a reflujo en los pacientes con

FQ. Además, los pacientes con FQ tenían mayor número de episodios de reflujo, 13 (6-20) vs. 7 (3-9),  $p=0,014$ , y mayor extensión proximal que los voluntarios sanos, 49 (22-50) vs. 0 (0-17) %,  $p=0,0028$ . Concluyen también que los episodios de reflujo durante las relajaciones del EEl se deben probablemente a una mayor diferencia de presión entre el esófago y el estómago en relación a una mayor presión negativa inspiratoria intratorácica en los pacientes con FQ comparados con los sanos <sup>(68)</sup>.

### 8.3 Sintomatología

Los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en ocasiones son superponibles a complicaciones propias de la FQ: escasa ganancia ponderal, vómitos, tos persistente, infecciones respiratorias de repetición, hematemesis y sibilancias recurrentes <sup>(26)</sup> <sup>(65)</sup>. Todo ello implica dificultad en establecer una relación causa-efecto de los síntomas de ERGE en los pacientes con FQ.

Una de las posibles consecuencias de la ERGE es la posibilidad de afectar negativamente a la función pulmonar. Según el Registro Europeo de FQ del año 2001, la ERGE se ha asociado a deterioro leve de la función pulmonar, con un volumen máximo de aire espirado en el primer segundo (FEV1) 5-10% menor del estimado en todas las edades <sup>(71)</sup>.

Otra de las posibles consecuencias de la ERGE es la posibilidad de que se produzcan microaspiraciones de contenido gástrico a las vías respiratorias. Esto ha sido estudiado por Blondeau y col, en un trabajo en el que realizó determinación de ácidos biliares en saliva, siendo positivo en 16 de los 38 pacientes que analizaron, así como en 6 de 10 muestras de lavado broncoalveolar obtenidas en una

fibrobroncoscopia. Se realizó pH-IIM a 33 adultos con FQ, siendo 10 de ellos trasplantados pulmonares. Según los resultados de la pH-IIM, se diagnosticó de ERGE a 28 pacientes. Los parámetros del reflujo fueron similares en los pacientes trasplantados que en los no trasplantados. En su muestra además, realizaron de forma sincrónica manometría esofágica en 16 pacientes, encontrando en 10 de ellos, una asociación significativa de la de tos secundaria a reflujo. En algún caso aislado se demostró que la tos desencadenara tras un episodio de reflujo gastroesofágico. Además, en los pacientes en los que se demostró tos secundaria a reflujo, se encontró una menor función pulmonar<sup>(72)</sup>.

Este mismo autor realiza en otro estudio, pH-IIM a 24 niños con FQ<sup>(73)</sup>, describiendo que hasta un tercio de los episodios de reflujo alcanzan los segmentos proximales esofágicos (31%). Este es uno de los pocos trabajos con población pediátrica que hay sobre el tema. En 16 de ellos se objetivó enfermedad por reflujo gastroesofágico, que fue ácido en el 62%, débilmente ácido en el 37%, y principalmente nocturno. Realizan también mediante manometría, detección de los episodios de tos a 11 niños con FQ. En ocho de ellos se objetiva el reflujo precediendo al episodio de tos, encontrando asociación significativa en uno de ellos. En una menor proporción de los pacientes se objetiva que el acceso de tos pueda producir posteriormente un episodio de reflujo, por lo que concluyen que el reflujo es un fenómeno primario, que de forma secundaria produce tos. Analizan también los ácidos biliares en saliva en los niños con FQ y en voluntarios sanos. En éstos últimos no se encuentran ácidos biliares en saliva, y sí en el 40% de los pacientes con FQ, lo que se podría traducir en un mayor riesgo de aspiración gástrica, ya que los ácidos biliares hallados en la saliva proceden de reflujo duodenogastroesofágico. En cuanto a las características del ERGE en los niños en los que realizan impedanciometría, objetivan una media de 40 episodios de reflujo por paciente siendo 62,7% ácidos, 37%

débilmente ácidos, y alcalino en 0,3%. El 32% de los episodios de reflujo tenía alcance proximal. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad, sexo, genotipo homocigoto F508del, función pulmonar, colonización por *Pseudomonas Aeruginosa*, y número de exacerbaciones respiratorias en los pacientes con diagnóstico de ERGE comparado con los que no se diagnosticaban de ERGE mediante la pH-IIM ni con los parámetros de reflujo.

Otros estudios han demostrado que estos pacientes también tienen retrasado el vaciado gástrico, motivo por el que Pauwels lo relaciona con la severidad del reflujo en adultos con Fibrosis Quística. Realizan pH-IIM a 42 adultos con FQ, y en 14 de ellos además, monitorizan el reflujo duodenogastroesofágico mediante sistema Bilitec® junto a monitorización de pH y de impedanciometría. En 33 de los adultos con FQ se evalúa también el vaciamiento gástrico mediante el test del aliento marcado con ácido octanoico. Concluyen que hasta el 33% de los pacientes con FQ tienen retrasado el vaciado gástrico, ERGE en el 67% y reflujo duodenogastroesofágico patológico en el 35%. En los pacientes con reflujo duodenogastroesofágico, la extensión del reflujo fue más proximal, que en aquellos que no tenían reflujo duodenogastroesofágico, de forma estadísticamente significativa, lo que se traduce en un posible mayor riesgo de aspiración. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la función pulmonar en los pacientes con ERGE. Diez de los pacientes tenían previamente síntomas típicos de ERGE y todos fueron diagnosticados de ERGE mediante la pH-IIM. Sin embargo, en 18 de 32 pacientes tenían RGE patológico y no habían presentado síntomas típicos. Tampoco encontraron diferencias significativas en la función pulmonar con el retraso del vaciamiento gástrico <sup>(74)</sup>.

Se han descrito 2 fases en la eliminación del episodio de reflujo por el esófago<sup>(47)</sup>, que se pueden identificar en la pH-IIM. La primera, es el aclaramiento de volumen, que es el tiempo que necesita el bolo para progresar mediante la deglución y el peristaltismo esofágico primario y secundario, también llamado tiempo de contacto del bolo. La segunda fase, es el aclaramiento químico o aclaramiento del ácido. Es el tiempo que necesita el esófago en recuperar su pH neutro mediante el bicarbonato de la saliva y de las secreciones esofágicas, tras un episodio de reflujo ácido<sup>(75)</sup>. Algunos autores han propuesto que los pacientes con FQ tienen aumentado ese tiempo de aclaramiento, ya que sea en la fase de aclaramiento de volumen (por alteración peristáltica) como en la de aclaramiento químico (debido al bicarbonato) y que eso produce en parte, predisposición al RGE. Al tener una motilidad más alterada, el material ácido estaría más tiempo en contacto con el esófago, produciendo síntomas e irritación prolongada.

Sin embargo, en 2013, Woodley<sup>(75)</sup> publica un estudio que realiza pH-IIM a 16 niños con FQ que presentan síntomas de ERGE y a 16 niños sanos sin FQ con síntomas también de ERGE. Objetivan que los niños con FQ comparado con los sintomáticos sin FQ, tienen el mismo número de reflujo ácidos, y éstos tienen mayor duración, pero tienen más prolongada la fase de aclaramiento químico, con una duración del doble de tiempo que los sanos, y relación estadísticamente significativa (122,8 vs. 65,9 seg.,  $p=0,001$ ), por lo que es menos eficaz para neutralizar el contenido gástrico en respuesta a los reflujo ácidos. Una de las teorías que apoyan este resultado es una posible mayor acidez gástrica basal en los pacientes con FQ, en los que no se ha podido demostrar el mecanismo por el que tienen alterado el aclaramiento químico. Sin embargo, tienen mayor eficacia en el aclaramiento de volumen siendo discretamente menor que en los sanos, pero sin relación estadísticamente significativa. Diagnostican ERGE en 13 de los 16 pacientes con FQ,

El 69% de los pacientes con FQ tenían síntomas típicos asociados a reflujo como pirosis o vómitos. En su estudio, tenían mayor extensión proximal del reflujo en los sanos que en los pacientes con FQ (78,8 vs. 55,7%,  $p=0,039$ ).

En otro estudio, Woodley analiza el aclaramiento químico en lactantes y niños con ERGE, con el objetivo de establecer unos valores de referencia, analizando de forma manual los informes de pH-IIM de 44 lactantes y 60 niños sin resultados compatibles con ERGE. La duración media del aclaramiento químico fue 64,3 segundos (51,0-91,6 seg.) en los lactantes y 37,5 segundos (27,7-52,4 seg.) en los niños. La tasa media de aclaramiento químico fue 0,0622 pH U.pH/seg (0,0354-0,0946 U.pH/seg) en los lactantes y 0,0928 U.pH/seg (0,0631-0,2057 U.pH/seg) en los niños. El percentil 95 de duración del aclaramiento químico fue 148,5 segundos en los lactantes y 114,4 segundos en los niños <sup>(76)</sup>.

Recientemente, en 2014, Caldaro y col realizan pH-IIM a 31 niños con FQ que presentan síntomas típicos o atípicos de ERGE, o deterioro de la función pulmonar no explicable por el número de exacerbaciones pulmonares. El FEV1 basal medio de la muestra era 93,3%, por lo que no tenían gran deterioro de la función pulmonar. En 54,8% de los pacientes, se diagnosticó ERGE mediante la pH-IIM. De ellos, solo el 16% tenían previamente síntomas típicos de ERGE. El índice de reflujo medio fue 12,6%. Se obtuvo una media de 66 episodios de reflujo por paciente en la impedanciometría, de los cuales el 65,2% eran ácidos, 32% débilmente ácidos, y 2,8% básicos. El 28% de los episodios de reflujo alcanzaban el esófago proximal. En el 11,8% de los pacientes en los que se diagnosticó ERGE, se detectó esofagitis en la biopsia obtenida mediante endoscopia digestiva alta. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el FEV1 medio en el grupo con ERGE comparado

con el que no cumple criterios de ERGE. Además de la pH-IIM, realizan gammagrafía esofágica y gástrica para identificar episodios de reflujo gastroesofágico y analizar el vaciamiento gástrico tras la ingestión de una fórmula alimenticia marcada con un radioisótopo en 17 pacientes con ERGE. De ellos, el 46,1% tienen retrasado el tránsito esofágico y el 3,3% tienen retraso en el vaciamiento gástrico, sin relación significativa con el alcance proximal de los episodios de reflujo<sup>(77)</sup>.

Otro estudio reciente que realiza pH-IIM a 44 niños con FQ diagnosticó ERGE en el 54,5% de ellos. Los pacientes tenían una media de 35 episodios de reflujo, siendo el 75,6% ácido, 24,1% débilmente ácido y 0,3% alcalino. El 43,6% de los episodios de reflujo tenían alcance proximal. Solo 14 de los 44 pacientes analizados presentaban síntomas de típicos de reflujo<sup>(78)</sup>.

Aunque la mayoría de las publicaciones muestran una asociación entre ERGE y mayor afectación pulmonar en la FQ, no se ha demostrado clara causalidad hasta la fecha<sup>(69)</sup>.

#### **8.4 Tratamiento**

A pesar de la alta prevalencia de ERGE en los pacientes con FQ, no se han publicado unas guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de esta entidad. Debido a la falta de recomendaciones basadas en la evidencia, se propone utilizar las guías de manejo de ERGE en la población general<sup>(32) (69)</sup>. Por su posible relación con el empeoramiento de la función pulmonar, aunque no se ha demostrado causalidad, algunos autores proponen un tratamiento intensivo en el momento del diagnóstico<sup>(66)</sup>.

Entre los estudios que evalúan el efecto del tratamiento con fármacos antiácidos como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o los antagonistas del receptor de histamina 2 (antiH2), se encuentra el realizado por van der Doef y col en 2009. Evalúan la función pulmonar y la colonización bacteriana en 218 niños con FQ. En su muestra, comparan los que reciben tratamiento antiácido por diagnóstico de ERGE (5%) con los que lo reciben con el objetivo de aumentar la eficacia del tratamiento con enzimas pancreáticas en el intestino al disminuir el ácido gástrico (35%) <sup>(79)</sup> y con los que no reciben tratamiento antiácido (56%). Los pacientes que lo recibían por ERGE (diagnosticado por pHmetría clásica de 24 horas o por esofagitis en endoscopia digestiva alta), tenían antecedente de íleo meconial más frecuentemente que los controles, de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, no se encontraron diferencias en este grupo en cuanto sexo, genotipo, o presencia de cirrosis. Los pacientes con tratamiento antiácido por ERGE tenían más precoz colonización por gérmenes como *Pseudomonas Aeruginosa* y *Staphylococcus Aureus*. A la edad de 10 años, los pacientes con ERGE tratados con antiácidos, tenían una reducción significativa de FEV1 comparado con el grupo control ( $p=0,025$ ), y también de FVC ( $p=0,007$ ). Sin embargo, no se encontró diferencia significativa en tratamiento antiácido con el IMC o la disminución progresiva de los parámetros de función pulmonar. Estos autores proponen evaluar el RGE en todos los niños con FQ y tratarlo de forma agresiva ya que en su estudio no empeora la progresión de la función pulmonar, pero con el objetivo también de detectar los que se beneficiarían de tratamiento antiácido y evitar una precoz colonización microbiológica <sup>(80)</sup>.

Palm en 2011 publica otro trabajo en el que analiza los resultados de pH-IIM de 35 niños con FQ, con una edad media de 13,5 años, indicadas por empeoramiento de la función respiratoria (69%) o síntomas de ERGE mal controlados con tratamiento antiácido (31%). El 97% de los pacientes estaba siendo tratado con inhibidores de la bomba de protones en el momento del estudio. El 25% de los pacientes tenían pH-IIM



patológicas y 37% solo pHmetría patológica. Los pacientes colonizados por *Pseudomonas Aeruginosa* tenían mayor número total de reflujos ( $p=0,001$ ), mayor número de reflujos ácidos ( $p=0,005$ ), mayor extensión proximal de los reflujos no ácidos ( $p=0,009$ ) y cierta tendencia de disminución de FEV1 ( $p=0,058$ ), que los que no estaban colonizados por dicho microorganismo. Encontraron una correlación inversa en el número total de eventos de reflujo con el FEV1 ( $r=-0,474$ ,  $p=0,009$ ). Concluyen, por tanto, que el reflujo se asocia a peor función pulmonar, y a más frecuente colonización por *Pseudomonas Aeruginosa*. Una de sus posibles teorías es que las microaspiraciones produzcan alteración en la flora que coloniza las secreciones respiratorias de los pacientes con FQ<sup>(81)</sup>.

Brodzicki y col. realizan pHmetría clásica de 24 horas a 40 niños con FQ. En su muestra, el 67,5% de los pacientes tenían síntomas típicos compatibles con ERGE, como pirosis, dolor abdominal, dolor retroesternal o vómitos. Se demostró ERGE en 55% de los pacientes, siendo leve (IR 5-10%) en 54,5%, moderado (IR 10-20%) en 31,8% y grave (IR >20%) en 13,6%. Realizaron además endoscopia digestiva alta en diez de los pacientes (excluyeron de esta prueba a los que tenían ERGE leve) y en ocho niños encontraron datos de esofagitis en la endoscopia. Pautaron tratamiento con cisaprida y ranitidina durante tres meses en los que objetivaron esofagitis. Tras ello, en la reevaluación a 19 niños, se objetivó un descenso significativo del índice de reflujo, en la duración del reflujo más largo y en el número de episodios mayor de cinco minutos. Además, se objetivó mejoría de las lesiones en la endoscopia. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo con ERGE en edad, sexo, peso, o tipo de mutación de *CFTR*<sup>(65)</sup>.

En cuanto a los posibles efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones en niños, en un ensayo clínico controlado con placebo, se demostró aumentar significativamente el riesgo de infección respiratoria del tracto inferior (10 vs. 2;  $p=0,032$ )<sup>(82)</sup>.

Con el objetivo de valorar la influencia del tratamiento con IBP en la adquisición de infecciones pulmonares en los pacientes con FQ, se realizó en 2014 un ensayo clínico comparando esomeprazol con placebo en 15 adultos con FQ. Se detectó cierta tendencia a tener exacerbaciones respiratorias más tempranas y que éstas fueran más frecuentes en el grupo tratado con esomeprazol. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tampoco se encontraron diferencias en el cuestionario de calidad de vida ni en el cuestionario de síntomas gastrointestinales. No se encontraron diferencias en los parámetros de función pulmonar como el FEV1 y capacidad vital forzada (CVF) entre ambos grupos<sup>(83)</sup>.

La alternativa al tratamiento médico, la funduplicatura de Nissen, ha sido estudiada en niños con FQ por Boesch<sup>(84)</sup>, analizando a 25 niños con FQ que fueron sometidos a dicho procedimiento. Comparando el índice de masa corporal y FEV1 antes y después de la cirugía, no se encontraron diferencias significativas. De todos los pacientes, el 28% pudo abandonar el tratamiento médico, y el 48% continuó presentado síntomas de RGE.

## 8.5 Conclusiones

Según los resultados de los estudios, la prevalencia de ERGE en los niños con Fibrosis Quística es muy variable. Muchos de estos estudios califican de “pacientes con ERGE” a aquellos que presentan síntomas compatibles, mientras que otros realizan pruebas complementarias como pHmetría o pH-IIM para diagnosticarlo. A su vez, se plantea el problema de solapamiento entre los síntomas de reflujo gastroesofágico (pirosis, tos) con los síntomas de las manifestaciones respiratorias de la Fibrosis Quística y se hace un uso indiscriminado de tratamientos antiácidos, no exentos de efectos secundarios en los niños.

Parece existir cierta tendencia a que estos pacientes, por la fisiopatología de su enfermedad, tengan más ERGE que la población general, con aumento del número de exacerbaciones al año, peor función pulmonar y síntomas digestivos de diferentes tipos. La pH-IIM está indicada en pacientes con manifestaciones extradigestivas de ERGE, y por ello, y por la fisiopatología de su enfermedad de base, se incluye en este grupo a los pacientes con FQ <sup>(23)</sup>. Forma parte de la práctica clínica habitual en las consultas de gastroenterología pediátrica. Esto supondría que de forma teórica, si se caracteriza el tipo de reflujo, su severidad, y su relación con la calidad de vida y síntomas respiratorios y digestivos, se podría seleccionar a los pacientes que se beneficiarían de tratamiento que mejore su sintomatología, afectación respiratoria y calidad de vida y además, monitorizar su evolución.

Las investigaciones publicadas acerca de la relación de la ERGE con la patología respiratoria en niños con FQ son muy escasas y con diferentes resultados, además de utilizar diferente metodología y criterios diagnósticos. Son necesarios más

estudios para caracterizar la ERGE en la FQ. Además, los trabajos publicados se han llevado a cabo con un número muy reducido de pacientes, no son recientes, su diseño no ha sido ciego y en un escaso número de publicaciones utilizan pH-IIM que es el “patrón oro” para su diagnóstico. Ninguno de ellos utiliza escalas validadas de calidad de vida en la evaluación de sus pacientes.

La mayoría concluyen que los pacientes con FQ tienen mayor prevalencia de ERGE que la población general, con predominio de los síntomas atípicos y gran proporción de pacientes asintomáticos por completo. El reflujo suele ser ácido, con elevada proporción también de reflujo débilmente ácido, alcanza segmentos esofágicos proximales en un tercio aproximadamente de los pacientes. Además, algunos estudios lo han relacionado con mayor deterioro de la función pulmonar, más precoces exacerbaciones respiratorias y colonización microbiológica por determinadas bacterias.

Si se demostrara una posible relación entre la ERGE y el empeoramiento de la sintomatología respiratoria (peor función pulmonar, más exacerbaciones respiratorias, clínica respiratoria coincidiendo con reflujo...) se podría establecer la hipótesis de que no solo los síntomas y la calidad de vida del paciente, sino el número de exacerbaciones, podrían mejorar, incidiendo sobre la historia natural de esta enfermedad, al permitir al paciente vivir más tiempo con menos manifestaciones, y adecuar los tratamientos antiácidos.

Este tratamiento, en el caso de que se tratara de ERGE principalmente ácido según las criterios de ERGE EURO-PIG<sup>(23)</sup> serían medidas higiénico-dietéticas junto

con la terapia antiácida con inhibidores de la bomba de protones como tratamiento de primera línea. La fisiopatología no siempre depende del ácido y por ello los tratamientos antiácidos como los inhibidores de la bomba de protones pueden ser ineficaces<sup>(28)</sup>. Si no se demuestra ERGE según los criterios de ERGE EURO-PIG de impedanciometría, y el paciente no tiene síntomas clínicos digestivos de ERGE (pirosis, regurgitaciones, náuseas o vómitos), se puede valorar retirar la medicación antirreflujo que tuviera pautada previamente el paciente por una sospecha clínica de ERGE, con el fin de evitar posibles efectos secundarios como el aumento de infecciones respiratorias, sin obtener beneficio de la misma.

La realización de pH-IIM, con resultado normal, permitiría descartar una de las causas de empeoramiento de la función pulmonar de los pacientes, orientando el diagnóstico diferencial hacia otras etiologías.

Es necesario, por tanto, seguir analizando la relación de la ERGE con parámetros de función respiratoria, así como características basales de muestras amplias de pacientes con FQ, con el fin de identificar los pacientes se beneficiarían de una mayor calidad de vida con el tratamiento más adecuado.

# HIPOTESIS

---

## **Hipótesis principal**

- Los niños con Fibrosis Quística tienen mayor prevalencia de ERGE que la población general cuando se diagnostica mediante el uso de pH-impedanciometría intraesofágica multicanal.

## **Hipótesis secundarias**

- Los niños con Fibrosis Quística y ERGE tienen mayor número de exacerbaciones respiratorias, están colonizados por mayor número de microorganismos y tienen más sintomatología digestiva así como desnutrición y mayor afectación pulmonar.
- Los pacientes con Fibrosis Quística y ERGE tienen peor calidad de vida medida mediante cuestionarios validados que los que no se han diagnosticado de ERGE.

# OBJETIVOS

---



## **Objetivo Principal**

- Describir la frecuencia, tipo y gravedad de la ERGE en niños con Fibrosis Quística diagnosticada mediante pH-impedanciometría intraesofágica multicanal según estándares europeos.

## **Objetivos Secundarios**

- Describir las características sociodemográficas de los niños con FQ que participan en el estudio.
- Describir factores predisponentes de ERGE en los niños con Fibrosis Quística.
- Relacionar la frecuencia de la ERGE, con la calidad de vida general.
- Relacionar la ERGE con la sintomatología respiratoria y digestiva, el número de exacerbaciones al año, la colonización microbiológica y la sintomatología clínica.
- Evaluar la validez y fiabilidad de la pH-IIM en niños con FQ.

# PACIENTES Y MÉTODOS

---

## **1. Diseño del estudio**

Se ha realizado un estudio descriptivo transversal para analizar la ERGE de los pacientes con Fibrosis Quística atendidos en una unidad especializada del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid y su relación con el resto de características clínicas y demográficas ya descritas.

## **2. Población**

Se han seleccionado todos los pacientes de la Unidad de Fibrosis Quística de dicho hospital que han aceptado participar en el estudio. La población atendida en dicha unidad de referencia a fecha de finalización de este estudio (diciembre 2016) era aproximadamente 90 pacientes de 0 a 18 años, al tratarse de una unidad pediátrica. Todos han sido diagnosticados de Fibrosis Quística según los criterios del Consenso Europeo de 2006<sup>(10)</sup>.

Se han seleccionado los pacientes de forma secuencial según su orden de llegada a las revisiones en la consulta de Fibrosis Quística del Servicio de Neumología. Estas revisiones se realizan conjuntamente con el Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Dicha consulta tiene lugar todos los martes de cada mes, y el paciente tiene revisiones trimestrales, y anuales, además de las consultas que puede solicitar por incidencias intercurrentes cualquier día de la semana.

Se comenzó la selección de los pacientes en septiembre de 2015 y se finalizó en diciembre de 2016.

### **3. Tamaño muestral**

Debido a las limitaciones que se detallan más adelante, el número de pacientes que ha completado el estudio es de 28.

### **4. Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión han sido: todos los pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística que siguen controles periódicos en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid) en el momento del estudio que acepten participar en el estudio, con la realización de una pH-IIM y firmen el consentimiento informado.

### **5. Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión han sido: negativa a participar en el estudio, o a la realización de la impedanciometría y/o contraindicación de su realización, como: exacerbación respiratoria en el momento de realizar la prueba, tener fiebre o insuficiencia respiratoria el día de la realización de la prueba, pudiendo posponerse su realización para cuando la situación del paciente lo permita.

Se excluyeron los pacientes que habían recibido tratamiento quirúrgico antirreflujo como la funduplicatura de Nissen.

Se excluyeron también los pacientes con problemas para entender las características del estudio.

## 6. Procedimiento

El procedimiento que se ha realizado durante el estudio ha sido el siguiente:

En primer lugar, se ha informado al paciente y a padres o tutores responsables acerca de la finalidad y características de este estudio de forma verbal y escrita (ver ANEXO 2: INFORMACIÓN PARA PADRES). Los que deseaban participar han firmado el consentimiento informado (ver ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO).

El paciente ha sido pesado y medido por personal de enfermería adiestrado. Se ha empleado una báscula-tallímetro calibrado y estandarizado. A partir de estos datos se ha calculado el índice de masa corporal, medido como el cociente entre el peso en Kg y la talla en metros al cuadrado. Se ha calculado el Z score, como el número de desviaciones estándar (DS) que dicho valor se aleja de la media, para su edad y sexo, mediante las gráficas de crecimiento de la Fundación Orbegozo <sup>(85)</sup>, considerando desnutrición si presenta un Z score de IMC por debajo de -2 DS.

Posteriormente se ha entregado el cuestionario de calidad de vida adecuado a cada edad, a los pacientes y padres o tutores según correspondiera, que han cumplimentado y entregado ese mismo día. Se han recogido los datos clínicos sobre sintomatología en el momento de la consulta. Los datos referentes a las características basales del paciente se han extraído de la información recogida en su historia clínica.

Tras ello, para la realización de la pH-IIM, se les ha entregado el documento de información sobre la misma (ver ANEXO 4: HOJA INFORMATIVA DE PHMETRÍA-IIM, DIG-AX-037 perteneciente al Sistema Documental de Calidad del Servicio de

Gastroenterología) y se les ha informado de las características de la prueba, los riesgos, y efectos secundarios durante y tras la técnica.

Tras la aceptación de la prueba, se ha citado al paciente para la realización la pH-IIM.

### *6.1 Realización de pH-IIM*

A todos los pacientes del estudio se les ha realizado una pH-impedanciometría intraesofágica multicanal mediante un sistema ambulatorio (Ohmega; *Medical Measurements Systems*, Dover, NH).

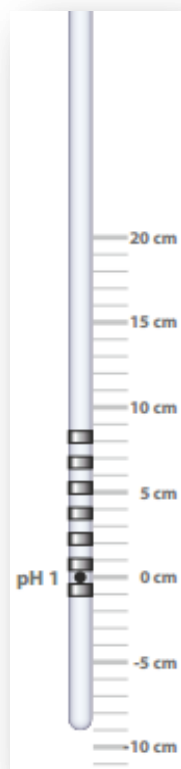
Se ha empleado el método escrito en el protocolo de realización de pH-IIM del Servicio de Gastroenterología, aprobado por el Comité de adecuación de medios técnicos y diagnósticos del hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Los pacientes debían interrumpir la medicación antsecretora y antiácida (7 días antes en el caso de los inhibidores de la bomba de protones, 3 días antes los antagonistas del receptor de histamina y 2 días antes en el caso de los procinéticos) <sup>(86)</sup>. Además debían acudir en ayunas mínimo 6 horas y evitar alimentos picantes, ácidos, chicle y refrescos gaseosos durante el registro de la prueba. Los pacientes también debían abstenerse de bebidas o comidas muy calientes o muy frías, ya que las temperaturas extremas pueden interferir con la sensibilidad de la sonda de pH (el calor aumenta la sensibilidad y el frío la disminuye) <sup>(43)</sup>.

El personal de enfermería y médico del Servicio de Gastroenterología, entrenado en la realización de la prueba, ha comprobado que el paciente no

presentara ninguna contraindicación para la realización de la prueba, procediendo tras ello a su realización.

Para la realización de la pH-IIM se introduce la sonda vía trasnasal hasta situarla a nivel gástrico.

Se han empleado catéteres de un solo uso de poliuretano flexible y 6,4 Fr de diámetro (Greenfield, MMS-Z1-I®). Constan de un sensor de pH de antimonio y siete sensores de impedancia. Cada sensor de impedancia tiene forma de anillo cilíndrico de 4 mm y están separados entre sí 1,5 cm. El segmento entre cada par de sensores corresponde a un canal de registro de impedancia por lo que la presencia de siete sensores dará como resultado seis canales (Z1, Z2, Z3, Z4, Z5 y Z6). El sensor de pH se coloca en el centro del espacio entre los dos sensores de impedancia más distales.



*Figura 3. Catéter Greenfield, MMS-Z1-I®. Fuente: Medical Measurements Systems.*

Según el protocolo del servicio, con el fin de individualizar la posición del catéter, se calcula la longitud del dispositivo a introducir, midiendo la longitud entre extremo inferior del apófisis xifoides a punta de la nariz, y de allí hasta el lóbulo de la oreja, utilizando el mismo método que la colocación de una sonda nasogástrica<sup>(87)</sup>. Se coloca una sonda desde la nariz al interior del estómago estando el paciente en decúbito supino, sin emplearse sedantes ni anestésicos ya que pueden modificar el resultado del sensor de pH. Al introducir la sonda según esta longitud calculada se verifica el correcto posicionamiento y si fuera necesario corregirlo, se hará según el pH que se muestra en la pantalla del dispositivo Ohmega® (pH óptimo entre 6-7), mediante la calibración con dos sustancias administradas por el fabricante, de pH 4 y pH 7.

Posteriormente, se comprueba una adecuada tolerancia oral y el paciente es enviado al domicilio portando la sonda y el dispositivo que registra toda la información de pH y de impedanciometría recibida, durante 24 horas. En dicho periodo, el paciente puede realizar sus actividades habituales. Los padres o cuidadores han de registrar en un cuaderno de recogida de síntomas que se les aporta, la hora de cualquier ingesta, el momento y tipo de síntomas que percibe, así como la postura corporal<sup>(86)</sup>.

A las 24 horas de haber colocado la sonda, acude de nuevo el paciente en ayunas al Servicio de Gastroenterología y se le retira el catéter y el dispositivo, y se descargan los resultados obtenidos en el ordenador de la Unidad de Pruebas Funcionales. Los informes del sensor de pH y los datos de impedanciometría han sido generados de forma automática por el software *The Virtual Instructor Program™*, (*Medical Measurement Systems*). Los resultados incluidos en el estudio son obtenidos del informe generado por el programa informático. A su vez, éste ha sido interpretado



y supervisado por un único facultativo formado y experimentado en la prueba. En caso de haberse registrado menos de 18 horas, no se considera válida la prueba y se precisaría realizarla de nuevo.



*Figura 4. Dispositivo Ohmega® con sus bolsas de transporte. Fuente: Medical Measurements Systems.*

Se ha informado al paciente del resultado de la exploración el mismo día del análisis informático de la misma. En caso de precisar tratamiento antirreflujo o de precisar su retirada, el Servicio de Gastroenterología lo ha ajustado o pautado en ese mismo momento.

## **7. Cuestionario de Calidad de Vida**

Se ha empleado el cuestionario de calidad de vida en Fibrosis Quística, revisado y validado transculturalmente <sup>(11), (88)</sup> y para población española <sup>(12)</sup> (CFQ-R, *Spanish-Spain Version 2.0*, ver ANEXO 5: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA CFQ-R). Se ha entregado la versión correspondiente a cada edad a los pacientes del estudio y sus padres o tutores legales.

Dicho cuestionario en el intervalo de edad entre los 6 y 11 años tiene dos versiones, la cumplimentada por los padres y la cumplimentada por el paciente y dirigida por el entrevistador. No se dispone de versión para niños menores de 6 años, por lo que en este grupo de edad no se ha realizado el cuestionario pero sí el resto del estudio, con el objetivo de estudiar las características del reflujo gastroesofágico en esta franja etaria.

El cuestionario consta de 50 ítems en la versión de adolescente/adulto, 44 en la versión de los padres y 35 en la versión para niños de 6 a 13 años. Los agrupa en diez dominios: físico, escolaridad, vitalidad, emoción, social, imagen corporal, alimentación, tratamiento, percepción de la salud y peso. Consta a su vez de dos escalas de síntomas: respiratoria y digestiva. Se puntúan los ítems en una escala de Likert de cuatro puntos, siendo las posibles respuestas: (Muy cierto/ Mayormente cierto/ Algo cierto/ Nunca cierto) o (Siempre/ A menudo/ A veces/ Nunca) o (Mucha dificultad/ Alguna dificultad/ Un poco de dificultad/ Ninguna dificultad) o (Bastante/ Algo/ Poco/ Nunca). Las puntuaciones varían de 0 a 100 siendo las puntuaciones mayores las que corresponden a una mejor calidad de vida <sup>(12)</sup>. Las puntuaciones de cada dominio se calculan si se completan al menos 2/3 de las preguntas. Se obtiene así una puntuación para cada dominio.

## **8. Datos analizados.**

- Edad y sexo.
- Nacionalidad
- Antropometría: Determinación peso (kg), talla (cm) e índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>), analizados como Z score de desviación estándar de la media en las curvas de crecimiento de la Fundación Orbegozo para su edad y sexo <sup>(85)</sup>.

- FEV1 en espirometría registrada en la última revisión. El tiempo máximo transcurrido entre revisiones habitualmente es tres meses.
- Tipo de diagnóstico: cribado neonatal o por sintomatología compatible.
- Mutaciones genéticas de *CFTR*.
- Número de exacerbaciones respiratorias el año previo.
- Insuficiencia pancreática.
- Dosis de lipasa como tratamiento enzimático sustitutivo en pacientes con insuficiencia pancreática.
- Coeficiente de absorción de grasa: se considera patológico >93% <sup>(2)</sup>.
- Afectación hepatobiliar según criterios Colombo <sup>(18)</sup>.
- Resultado de biopsia hepática en los casos que se han realizado.
- Antecedente de íleo meconial.
- Síntomas digestivos: epigastralgia, vómitos o pirosis.
- Presencia de dolor abdominal.
- Datos de engrosamiento colónico en la ecografía abdominal anual.
- Alteración en el ecocardiograma anual.
- Alteración radiológica en la última tomografía computarizada (TC) pulmonar.
- Tratamiento previo con Inhibidores de la bomba de protones.
- Tratamiento actual con azitromicina oral.
- Tratamiento actual con probióticos.
- Colonización microbiológica.
- Nivel de Calprotectina fecal medido mediante técnica de inmunoensayo cuantitativo en placa (Buhlmann). Se considera patológico por encima de 100 mcg/g.

- Nivel sérico de vitaminas liposolubles (entre paréntesis se incluyen los valores de referencia del laboratorio).
  - Vitamina A (0,3-0,6 mg/l).
  - Vitamina D (20 ng/ml).
  - Vitamina E eficaz (0,8-10 mg/g lípidos).
- Nivel sérico de Paratohormona (PTH): (15-77 pg/ml).

## 9. Parámetros recogidos por la pH-IIM

### 9.1 Parámetros del sensor de pHmetría

- Número total de episodios de reflujo.
- Número de episodios mayores de 5 minutos.
- Episodio de reflujo más largo.
- Índice de reflujo: patológico > 7%. Se clasifica en leve (7-10%), moderado (10-20%) y grave (>20%) <sup>(43)</sup>.
- Aclaramiento esofágico químico: según valores propuestos por Woodley, se considera prolongado por encima de 114,4 seg <sup>(76)</sup>.
- Área bajo la curva con pH ácido: elevado por encima de 2000 U.pH/min <sup>(42)</sup>.
- Índice Oscilatorio: normal entre 10 y 15% <sup>(41)</sup>.

## 9.2 Parámetros de impedanciometría

- **Episodio de reflujo líquido:** caída secuencial y retrógrada de la impedancia al menos 50% de la basal, al menos en los dos canales más distales de impedancia (3 canales consecutivos). El final de un episodio de reflujo se define como el momento cuando el valor de la impedancia recupera al menos el 50% del valor inicial basal.
- **Episodio de reflujo gaseoso:** elevación brusca (no más de 2 segundos) de al menos el 50% del valor basal de impedancia en al menos 2 canales consecutivos (uno de ellos  $>5000 \Omega$ ).
- **Reflujos mixtos:** combinación de patrones líquido y gaseoso <sup>(43)</sup>.
- **Ácido:**  $\text{pH} \leq 4$  al menos 4 segundos.
- **Débilmente ácido:** pH entre 4-7 al menos 4 segundos.
- **No ácido:** pH no disminuye por debajo de 7.
- **Extensión proximal:** último canal proximal en el que se aprecia caída del trazado. Porcentaje de episodios de reflujo que alcanzan el sensor más proximal (Z1), excluyendo reflujos gas.
- **Número de reflujos en supino y en posición levantado**
- **Número y tipo de síntomas registrados**

## 9.3 Parámetros de impedanciometría relacionados con síntomas:

- **Índice de síntomas (IS):** porcentaje de síntomas del total de los mismos que ocurre dentro de los 5 minutos anteriores o siguientes a un episodio de reflujo. Se considera una existencia de asociación positiva reflujo-síntoma si el índice es igual o mayor del 50%.

- **Índice de sensibilidad de los síntomas (ISS):** número de reflujos relacionados con un síntoma dividido entre el total de reflujos registrados. Se considera correlación RGE-síntoma positiva si es igual o superior al 10% <sup>(35)</sup>.
- **Probabilidad de asociación de los síntomas (SAP):** determina si la correlación reflujo-síntoma es estadísticamente significativa mediante el test de Fisher, realizado de forma automática por el programa informático. por convención estadística, se considera positivo si es >95% <sup>(43)</sup>.

Se han empleado los valores de referencia propuestos por el consenso de *EURO-PIG Working Group*, de 2012, avalado por la *ESPGHAN*<sup>(43)</sup>:

- Elevado número de episodios de reflujo
  - >70 episodios en 24 horas en pacientes mayores o iguales a un año de edad.
  - >100 episodios en los menores de un año de edad.
- Índice de síntomas (IS) >50%.
- Índice de sensibilidad de síntomas (ISS) >10%.
- Probabilidad de asociación de síntomas: por convención estadística, se considera positivo si es >95%.

## 10. Procedimientos para la recogida de información, instrumentos y métodos para el control de calidad de los datos

- **Antropometría:** Último peso y talla obtenidos mediante una báscula y un tallímetro calibrados y estandarizados por personal de enfermería entrenado. A partir de ellos se ha calculado el índice de masa corporal, medido como el cociente entre el peso en Kg y la talla en metros al cuadrado. Se ha calculado el Z score del peso, talla e IMC como el número de desviaciones estándar que dicho valor se aleja de la media, para su edad y sexo, mediante las gráficas de crecimiento de la Fundación Orbegozo <sup>(85)</sup>.
- **Espirometría:** es realizada de forma rutinaria en todas las visitas de revisión en la Unidad de Fibrosis Quística, por el Servicio de Neumología. Dichas espirometrías se realizan por personal entrenado, con el mismo espirómetro, calibrado y validado. Se ha recogido el FEV1, expresado como porcentaje del valor teórico esperado para personas del mismo sexo, edad, peso y altura de una población de referencia <sup>(89)</sup>.
- **Definición de exacerbación respiratoria:** definida como aumento de tos, taquipnea, sibilancias, descenso de la saturación de oxígeno o crepitantes, que precisa aumento de la antibioterapia <sup>(90)</sup>.
- **Definición de insuficiencia pancreática:** definido como elastasa fecal en dos determinaciones por debajo de 200 mcg/g <sup>(91)</sup>.

## **11. Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos**

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (ver ANEXO 1: ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA). El conjunto de la investigación cumple las garantías éticas de la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos), ratificada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013, y sus posteriores actualizaciones, así como la legislación española sobre investigación clínica en humanos. Los datos del paciente se han tratado con la confidencialidad establecida por la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

A todos los pacientes a los que se les propuso su participación en el estudio, se les informó verbalmente y por escrito de la finalidad y características del mismo. Su participación ha sido libre y altruista, sin obtener remuneración ni beneficio directo.

Su participación o rechazo en el estudio no influyó en ningún aspecto en la práctica asistencial habitual ni en el seguimiento del paciente.

Se entregó un consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética del hospital Infantil Universitario Niño Jesús, para la participación en el estudio, que fue firmado el paciente, a partir de los 16 años de edad o su padre, madre o tutor legal, en caso contrario, siendo posible revocarlo en cualquier momento del estudio.



Desde la inclusión del paciente en el estudio, no ha constado en el mismo, ni en la hoja de recogida de datos, ni en los procedimientos estadísticos, ningún dato personal del sujeto. Tras aceptar participar en el estudio se les asignó un número de identificación según el orden de inclusión en el mismo, que correspondió a su identificación durante la recogida de datos y el procedimiento estadístico. Toda la documentación ha estado custodiada en el Servicio de Gastroenterología de forma segura, con único acceso por los investigadores de este estudio.

Los documentos de consentimiento informado excluyeron el nombre del paciente y de su padre, madre o tutor legal por motivos legales. Dado que la pH-IIM es una prueba habitual que se realiza en el Servicio de Gastroenterología por el personal de la Unidad de Pruebas Funcionales, para garantizar el seguimiento, sí se han utilizado los datos identificativos del paciente. Una vez procesados los datos obtenidos mediante el software específico por el médico responsable de la Unidad de Pruebas Funcionales, se han incluido en el estudio los resultados solo con el número asignado a cada paciente.

## **12. Sesgos y limitaciones del estudio**

Aunque teóricamente la principal limitación de este estudio podría ser un pequeño tamaño muestral, los diferentes resultados en los estudios de prevalencia de ERGE en los niños con FQ, hacen que la estimación del tamaño muestral necesario con un intervalo de confianza adecuado conlleve una gran dificultad, así como la obtención de la muestra.

Los estudios que analizan el reflujo gastroesofágico mediante pH-IIM en niños con FQ publicados hasta la fecha son seis, con menor o similar tamaño muestral al

nuestro. El primero, publicado en 2010, analiza 24 pacientes <sup>(73)</sup>, otro realiza una revisión retrospectiva de 35 pH-IIM <sup>(81)</sup>, Doumit <sup>(70)</sup> realiza pH-IIM a 20 niños, Caldaro <sup>(77)</sup> publica otro estudio realizado en 31 niños, y Woodley <sup>(75)</sup> publica los resultados de 16 niños con FQ. El trabajo más reciente se publicó en 2015 por Dziekiewicz <sup>(78)</sup>, quien realiza pH-IIM a 44 niños con FQ.

Nuestro trabajo es el primero realizado hasta la fecha en España acerca de la ERGE en niños con FQ empleando pH-IIM.

El pequeño tamaño muestral de este estudio se debe principalmente a que la FQ es una enfermedad muy poco frecuente, por lo que no se cuenta con gran número de pacientes a incluir en el estudio.

Además la pH-IIM es una prueba invasiva y molesta para el enfermo. Este ha sido el principal motivo por el que los pacientes han declinado su participación en el estudio, ya que es necesario acudir dos días seguidos al hospital, y hay que contar con la dedicación de los cuidadores para registrar todos los síntomas y horarios de ingestas y de sueño. Al tratarse el ámbito donde se llevó a cabo el estudio de una unidad de referencia nacional, acuden pacientes de diferentes comunidades autónomas, lo cual amplía el campo que abarca este estudio.

Los pacientes con FQ tienen que realizarse pruebas complementarias de forma frecuente, siendo la pH-IIM una prueba invasiva y que requiere cierta colaboración por parte del paciente y sus cuidadores por lo que algunos han decidido no participar.

Es posible encontrar dificultades en la comparación con otros estudios en referencia al método de colocación del catéter. Dado que la publicación de la fórmula propuesta por el grupo de *Great Ormond Street Hospital* es posterior al inicio de este estudio, y que el protocolo del servicio de Gastroenterología aprobado por el Comité de Calidad del Hospital Infantil Universitario contemplaba la colocación tal y como se describe en el apartado de pacientes y métodos, no se ha modificado el método para evitar posibles errores. No se ha realizado un control radiológico porque en los pacientes con FQ se realizan ya varias exploraciones radiológicas de forma habitual, evitando así más dosis de radiación ionizante. Otros trabajos emplean diferentes métodos en el cálculo de la colocación del dispositivo.

### **13. Análisis Estadístico**

#### *13.1 Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variable*

La descripción de variables cuantitativas se ha realizado con índices de tendencia central y de dispersión, ya sean basadas en valores (media y desviación estándar) o en ordenaciones (mediana y amplitud intercuartil) según cumplan o no la normalidad respectivamente. Su representación gráfica se ha realizado mediante diagramas de caja.

La descripción de variables categóricas se ha realizado con frecuencias absolutas y relativas en porcentajes.

Las relaciones entre variables categóricas se han analizado mediante la comparación de proporciones con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, siempre que

existan menos del 20% de casillas de la tabla de contingencia con frecuencias esperadas menor de 5. En el caso de que existieran más del 20% de casillas con frecuencias esperadas menor de 5 se ha utilizado la prueba exacta de Fisher bilateral.

La relación entre una variable exposición categórica y una respuesta cuantitativa se ha analizado con la prueba t de Student-Fisher para muestras independientes si el tamaño de muestra de los grupos es superior a 11 y además se cumple la condición de normalidad. Según cumplan o no la igualdad de varianzas se ha empleado la prueba t de Student-Fisher para grupos independientes para varianzas homogéneas o para varianzas no homogéneas, respectivamente. En caso de no cumplir la condición de normalidad y cuando el tamaño de muestra de alguno de los grupos sea inferior a 11, se ha utilizado la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

La normalidad se ha evaluado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefors para muestras grandes, o mediante la prueba de Shapiro-Wilks para muestras pequeñas. La igualdad de varianzas se ha analizado con la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene.

Se ha analizado la fiabilidad, acuerdo o reproducibilidad entre la pHmetría y la impedanciometría, calculándose los acuerdos observado, esperado, real, potencial y el índice Kappa de Cohen. Los intervalos de confianza del 95% del índice Kappa de Cohen se han calculado con el procedimiento asintótico.

Se han analizado la validez y comportamiento de la impedanciometría respecto a la prueba de referencia pHmetría, calculándose la sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud para positivos, razón de verosimilitud para negativos, valor predictivo

positivo y valor predictivo negativo. La validez global se ha representado con la curva ROC y se ha valorado con el Área Bajo la curva ROC.

Los intervalos de confianza de 95% de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo se han calculado con el procedimiento de Wilson.

Se han considerado significativos valores de  $p < 0,05$ .

El tratamiento estadístico se ha realizado con el paquete estadístico SPSS, versión 18 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

# RESULTADOS

---

## 1. Descripción de la Población

Los resultados de las variables cuantitativas se han expresado como mediana (MD), amplitud intercuartil (AIC) y rango intercuartil (IQR, percentiles 25 a 75 de bisagras de Tukey), salvo otras especificaciones.

### 1.1 Características basales de la población

- **Características de los pacientes**

El estudio fue completado por 28 pacientes. De ellos, 13 eran mujeres (46,4%) y 15 varones (53,3%). MD= 9, AIC=9,3 (4,5 a 13 años). El rango de edad fue de 0,1 a 17 años. El 82,1% de los pacientes tenía nacionalidad española, siendo el resto de los pacientes procedentes de países del este (10,7%) y latinoamericanos (7,1%).

- **Antropometría**

El peso medido como Zscore (respecto a la media para edad y sexo) fue: MD=-0,65; AIC=1,71 (-1,3 a 0,33). Talla medida como Zscore: MD=0,59; AIC=2,11 (-1,44 a 0,62). El índice de masa corporal medido como Zscore: MD=-0,63; AIC=1,4 (-1,25 a 0,08 DS).

De los 28 pacientes, 3 (10,7%) cumplían criterios de desnutrición definidos como Zscore de IMC menor a -2 desviaciones estándar (DS) para su edad y sexo.

- **Diagnóstico de FQ**

El diagnóstico de FQ en 10 de los pacientes (35,7%) se había realizado por cribado neonatal. Las mutaciones genéticas de *CFTR* se muestran en la tabla 6. El 39,3% de los pacientes es homocigoto F508del, presentando el 60,7% otras mutaciones de *CFTR*.

TIPO DE MUTACIÓN	FRECUENCIA	%
F 508del/F508del	11	39,3
F508del/ I507del	2	7,1
F508del /16801G>A	2	7,1
G542X / 3849+10KB C>T	1	3,6
F508del/desconocida	1	3,6
F 508del/G542X	1	3,6
F508del/R1066C	1	3,6
N1303K/G85E	1	3,6
F508del /N1303K	1	3,6
DF508/R347P	1	3,6
A62P/C.579+1G>T	1	3,6
F508del/3120+1G-A	1	3,6
F508del+5T-12TG	1	3,6
G85E/G673X	1	3,6
F508del/712-1G>T	1	3,6
F508del/3272-26 A-G	1	3,6
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>100,0</b>

Tabla 6. Mutaciones de CFTR de la muestra.

- **Insuficiencia pancreática exocrina**

El 92,9% de los pacientes (26/28) tenían insuficiencia pancreática exocrina. La determinación de grasa en heces fue: MD=7,14, AIC= 6,71 (4,0 a 10,53 g/día).

El coeficiente de absorción de grasa fue: MD=92,75, AIC=10, (85 a 95%), patológico en 12 pacientes (46,2%). La dosis de lipasa que recibían los pacientes con insuficiencia pancreática fue: MD=4561,50; AIC=2139 (3000-5000 UI/kg/día).

- **Enfermedad hepática asociada a FQ**

El 35,7% (10/28) cumplían criterios de EHFQ. De ellos, a tres se les había realizado biopsia hepática, con resultado: una con fibrosis biliar focal y dos con histología normal.



- **Antecedentes**

Seis pacientes tenían antecedente de íleo meconial (21,4%) y a dos se les había realizado una gastrostomía (7,1%).

- **Niveles séricos**

	MD	AIC	IQR	DÉFICIT
<b>VITAMINA A (mg/l)</b>	0,28	0,16	0,23-0,38	15/28 (53,6%)
<b>VITAMINA E</b>	5,8	1,95	4,8-6,71	0/28 (0%)
<b>VITAMINA D (ng/ml)</b>	28,30	8,6	24,7-32,9	3/28 (10,7%)
<b>PTH</b>	47,2	19,8	38,6-56,4	1/25 (3,6%)

*Tabla 7. Niveles séricos de vitaminas y hormonas. MD=mediana. AIC= amplitud intercuartil. IQR= rango intercuartil.*

- **Afectación pulmonar**

La función pulmonar de los pacientes era buena, con una mediana de FEV1% por encima de 80%. El FEV1 fue: MD=88%, AIC=15,3 (80-94). De los 28 pacientes, 22 realizaron espirometría, ya que 6 pacientes no colaboraron en la técnica, al ser niños más pequeños.

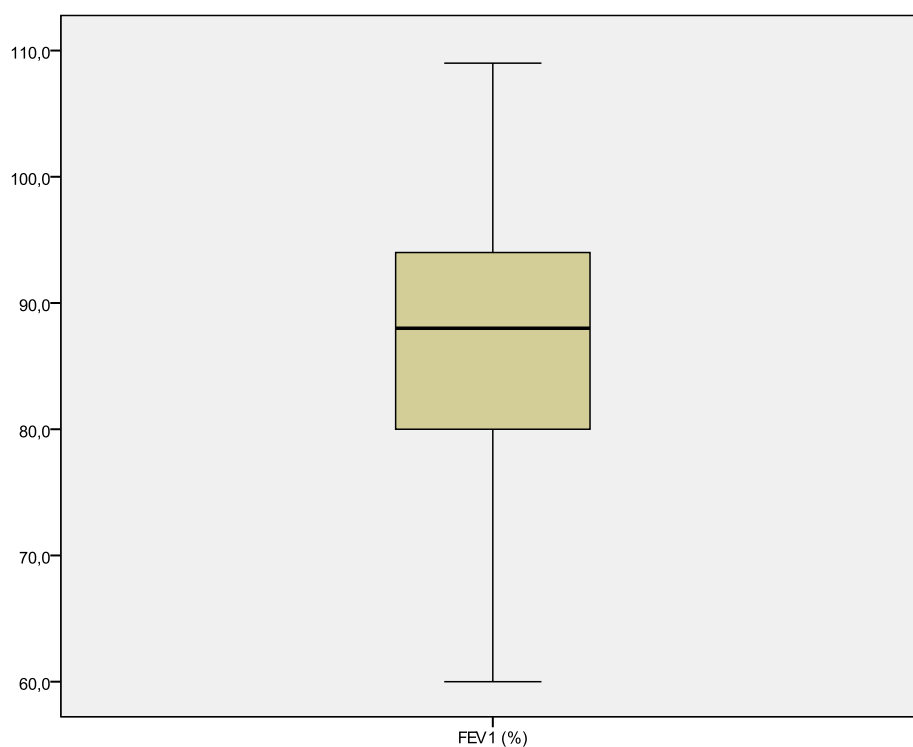


Figura 5. Diagrama de cajas. FEV1 (%).

El número de exacerbaciones respiratorias al año fue: MD=2, AIC=2 (1-3).

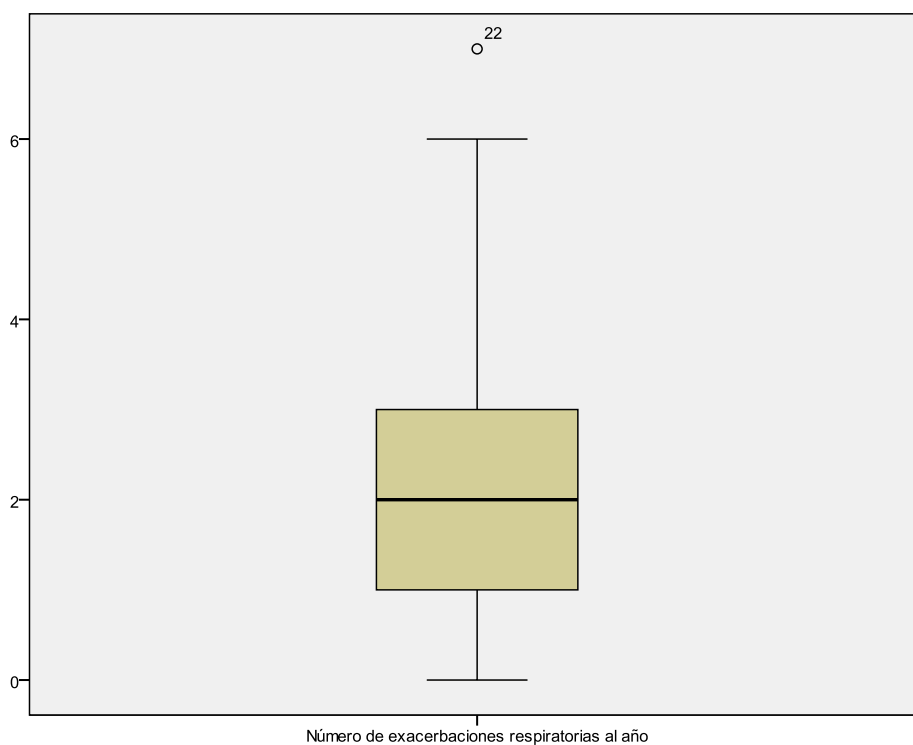


Figura 6. Diagrama de cajas. Número de exacerbaciones respiratorias al año.

- Colonización microbiológica

	FRECUENCIA	%
<i>Staphylococcus aureus meticilin sensible (SAMS)</i>	11	39,3
<i>Pseudomonas Aeruginosa (PA)+SAMS</i>	8	28,6
Sin colonización	1	3,6
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	1	3,6
<i>Pseudomonas Aeruginosa+ Staphylococcus aureus meticilin resistente (SAMR)</i>	1	3,6
<i>PA+SAMS+Micobacterium abscessus</i>	1	3,6
<i>SAMR</i>	1	3,6
<i>SAMS+Achromobacter xyloSIDANS+ Pseudomonas Aeruginosa</i>	1	3,6
<i>Achromobacter xyloSIDANS+ Pseudomonas Aeruginosa</i>	1	3,6
<i>SAMR+Aspergillus</i>	1	3,6
<i>Pseudomonas Fluorecens</i>	1	3,6

Tabla 8. Colonización microbiológica.

	FRECUENCIA	%
<i>Staphylococcus aureus meticilin sensible</i>	21	75
<i>Staphylococcus aureus meticilin resistente</i>	3	10,7
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	13	53,6

Tabla 9. Agrupación colonización microbiológica.

- Pruebas de Imagen

	FRECUENCIA	%
Engrosamiento colónico en ecografía abdominal	2/28	7,1
TC Pulmonar Patológica	14/24	50
Ecocardiograma Patológico	2/26	7,7

Tabla 10. Resultados pruebas de imagen.

- **Calprotectina fecal**

Se determinó calprotectina fecal en 25/28 pacientes (89,3%). MD=450, AIC=482 (178-450). Todos los pacientes tenían resultados patológicos de calprotectina fecal.

### 1.2 Sintomatología gastrointestinal

	FRECUENCIA	%
<b>Ninguna</b>	18	64,3
<b>Dolor abdominal orgánico</b>	3	10,7
<b>Dolor abdominal no orgánico</b>	4	14,3
<b>Distensión abdominal</b>	2	7,1
<b>Esteatorrea</b>	1	3,6
<b>Total</b>	28	100,0

Tabla 11. Tipo de sintomatología gastrointestinal.

De los 28 pacientes, solo uno presentaba síntomas típicos de ERGE (epigastralgia). Ninguno presentó pirosis o vómitos.

### 1.3 Tratamiento farmacológico

Tres pacientes tenían tratamiento probiótico ( $10^8$  UFC/día de *Lactobacillus reuteri* Protectis), tres con IBP (omeprazol 1-2 mg/kg/día) y cuatro con azitromicina (250 mg/día en menores de 12 años y 500 mg/día en mayores de 12 años, 3 veces a la semana).

## 2. Resultados pHmetría

No se han registrado efectos adversos o complicaciones de la realización de la pH-IIM.

	MD	AIC	IQR
<b>Número de reflujos</b>	16,50	31	3-33
<b>Índice de Reflujo (%)</b>	1,1	4,2	0,15-4,2
<b>Gravedad del reflujo n (%)</b>			
Leve	27 (96,4%)		
Moderado	1 (3,6%)		
Grave	0 (0%)		
<b>Número reflujos &gt;5 min.</b>	0	1	0-1
<b>Reflujo más largo (min)</b>	2,75	9,1	1-9,85
<b>Aclaramiento esofágico (min/ref.)</b>	0,8	0,7	0,55-1,25
<b>Índice oscilatorio (%)</b>	0,55	1,5	0,1-1,6
<b>Área bajo la curva pH&lt;4 (pHxseg)</b>	570,85	2,87	126,35-2259,75

Tabla 12. Resultados pHmetría. MD=mediana. AIC= amplitud intercuartil. IQR= rango intercuartil.



Figura 7. Diagrama cajas. Número de reflujos en pHmetría

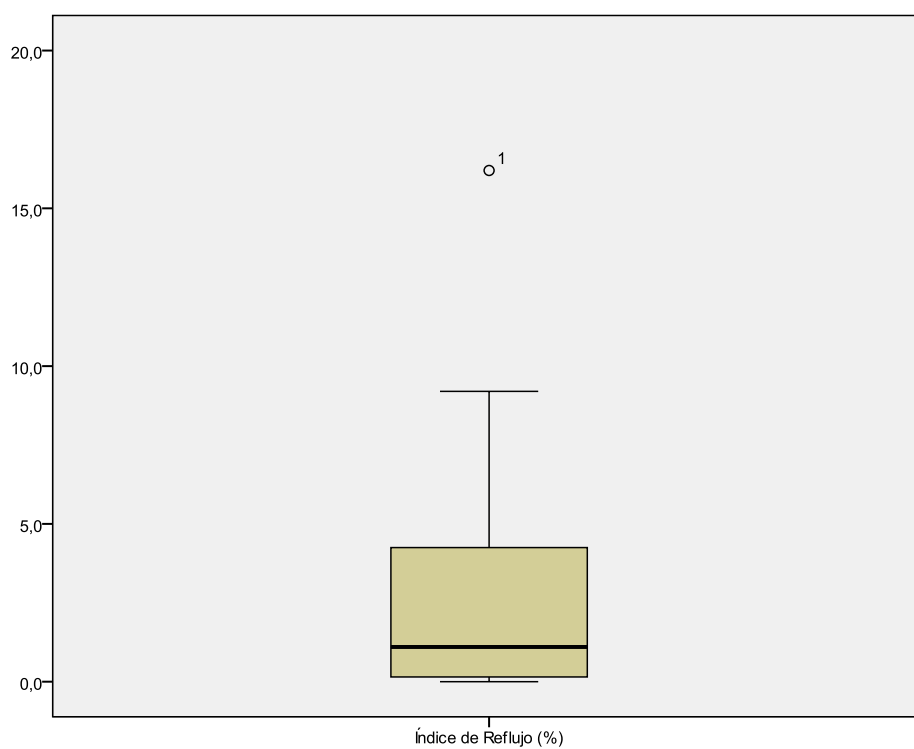


Figura 8. Diagrama cajas. Índice de Reflujo (%).

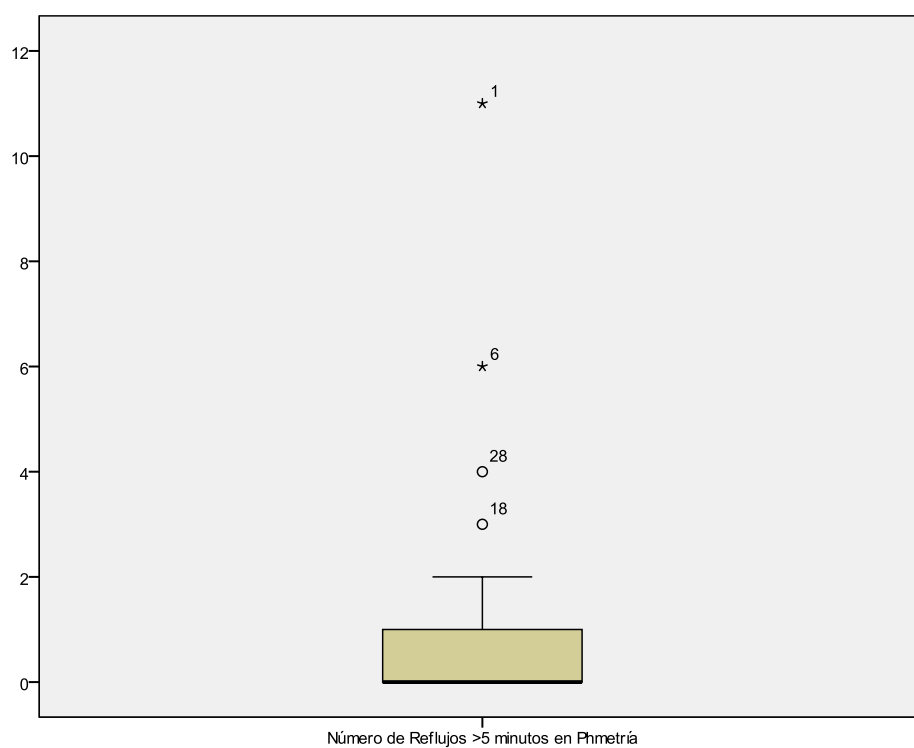


Figura 9. Diagrama cajas. Número de reflujo >5 minutos en pHmetría.

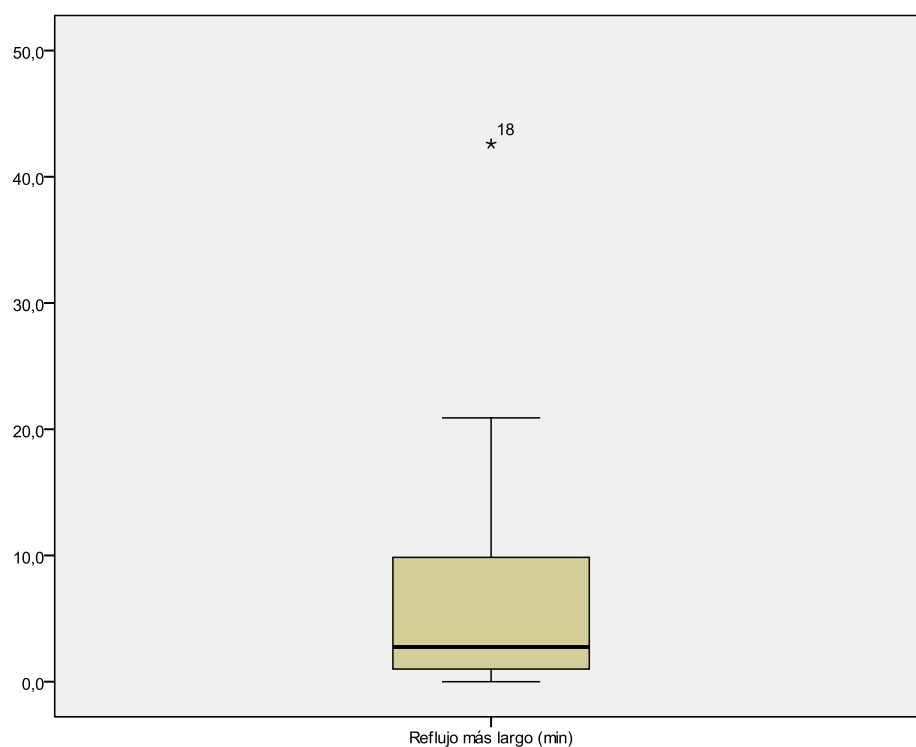


Figura 10. Diagrama cajas. Reflujo más largo (min).

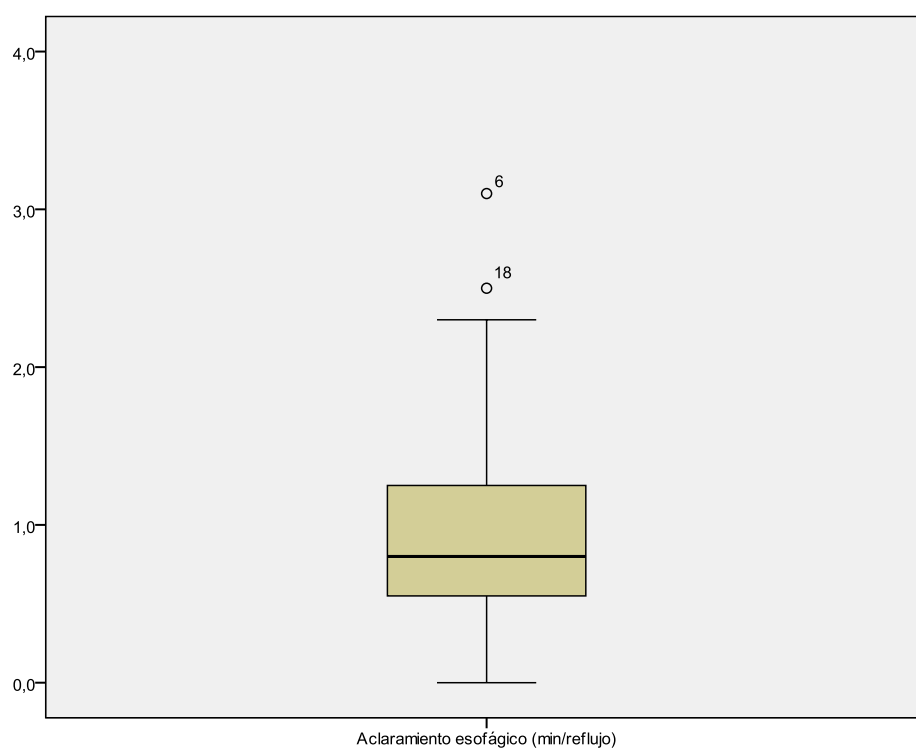


Figura 11. Diagrama cajas. Aclaramiento esofágico (min/reflujo).

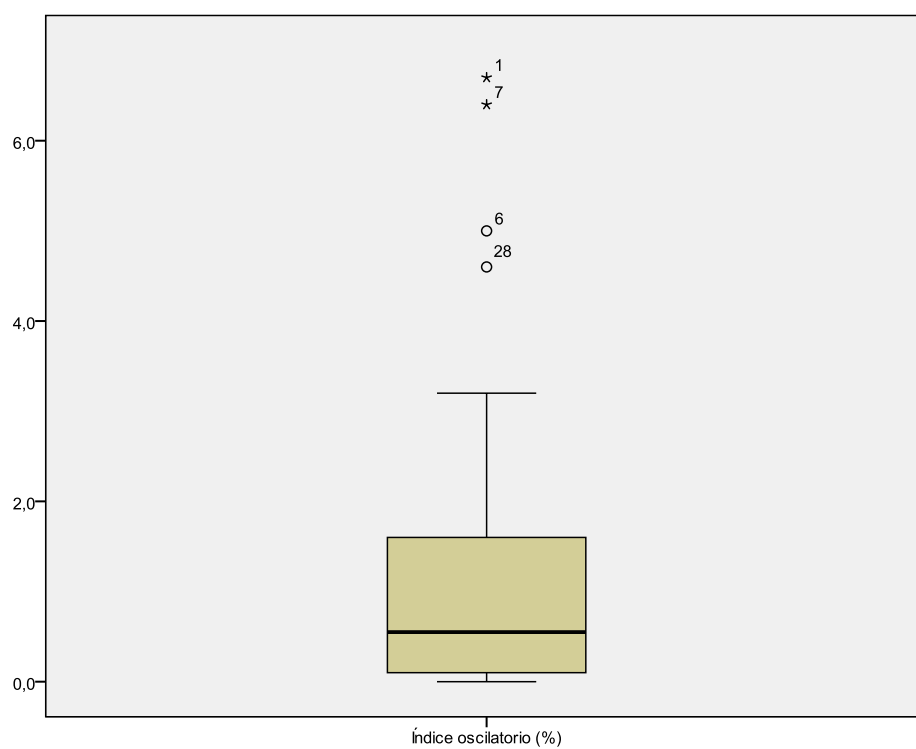


Figura 12. Diagrama cajas. Índice oscilatorio (%).

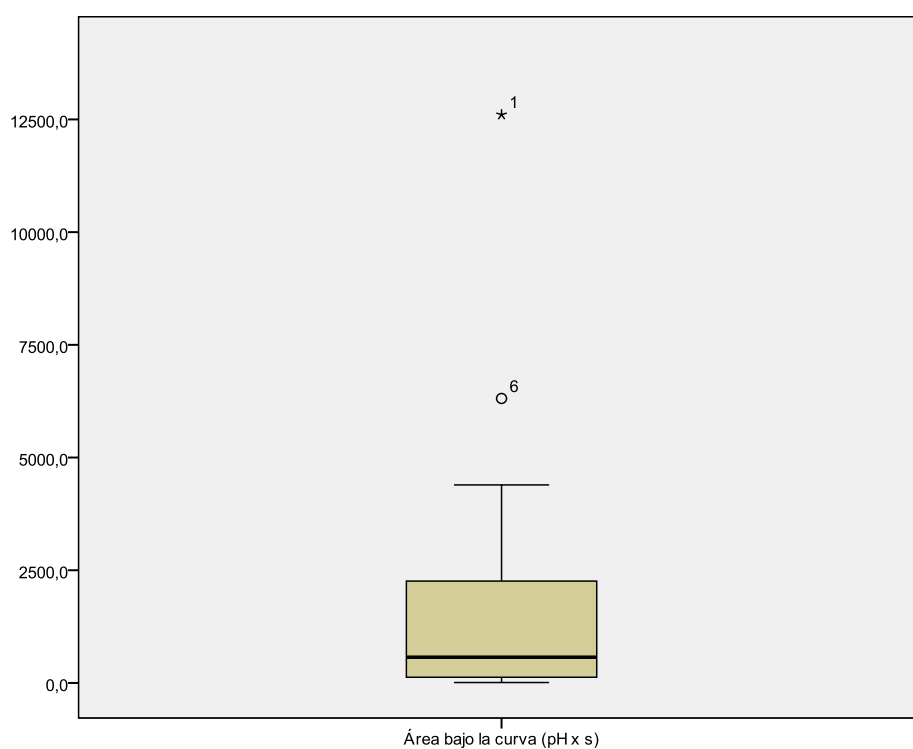


Figura 13. Diagrama cajas. Área bajo la curva (pHxseg).



De las 28 pHmetría realizadas, 4 fueron patológicas (14,3%), 1 indeterminada (3,6%) y 23 normales (82,1%).

### 3. Resultados Impedanciometría

	MD	AIC	IQR
<b>Número de reflujo</b>	16,50	31	3-33
<b>Tipo de reflujo</b>			
Líquidos	16	26	6-29
Mixtos	15,5	21	7-28
Gas	61	78	44-116,50
<b>Tipo de pH</b>			
Ácido	13	25	2,50-26,50
Débil ácido	15	21	7,50-25,50
No ácido	1,5	4	0-4
<b>Posición</b>			
Supino	2,5	5	1-6
Levantado	23	38	9,5-47
<b>Alcance Proximal</b>			
Núm. Reflujos hasta Z1	9,5	20	4,5-24
% Reflujos hasta Z1	34	21	24-44

Tabla 13. Resultados impedanciometría. MD=mediana. AIC= amplitud intercuartil. IQR= rango intercuartil.

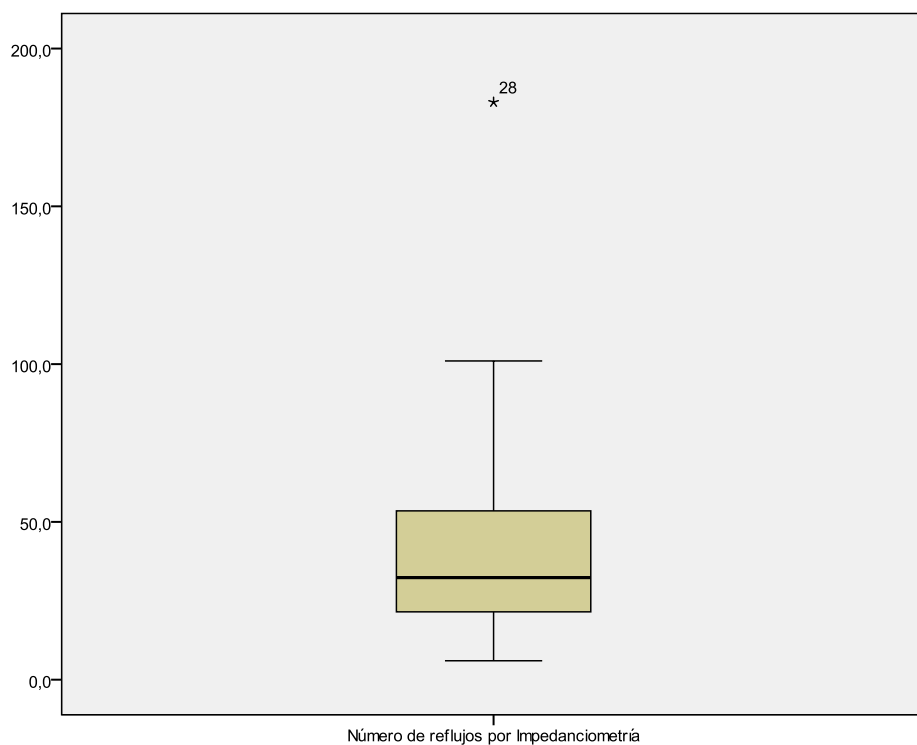


Figura 14. Diagrama cajas. Número de episodios de reflujo en impedanciometría.

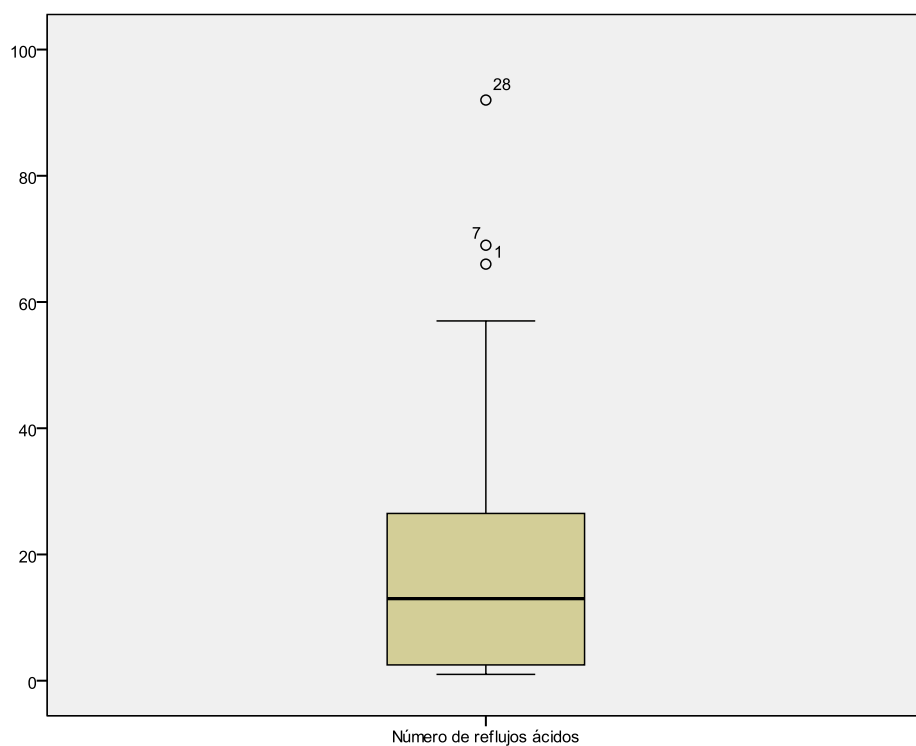
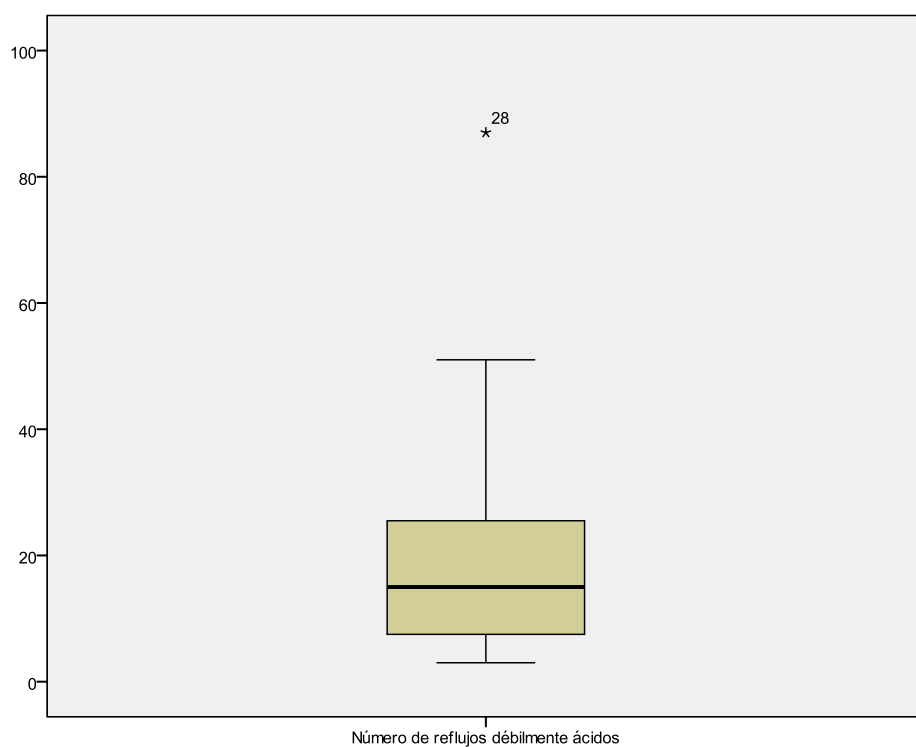
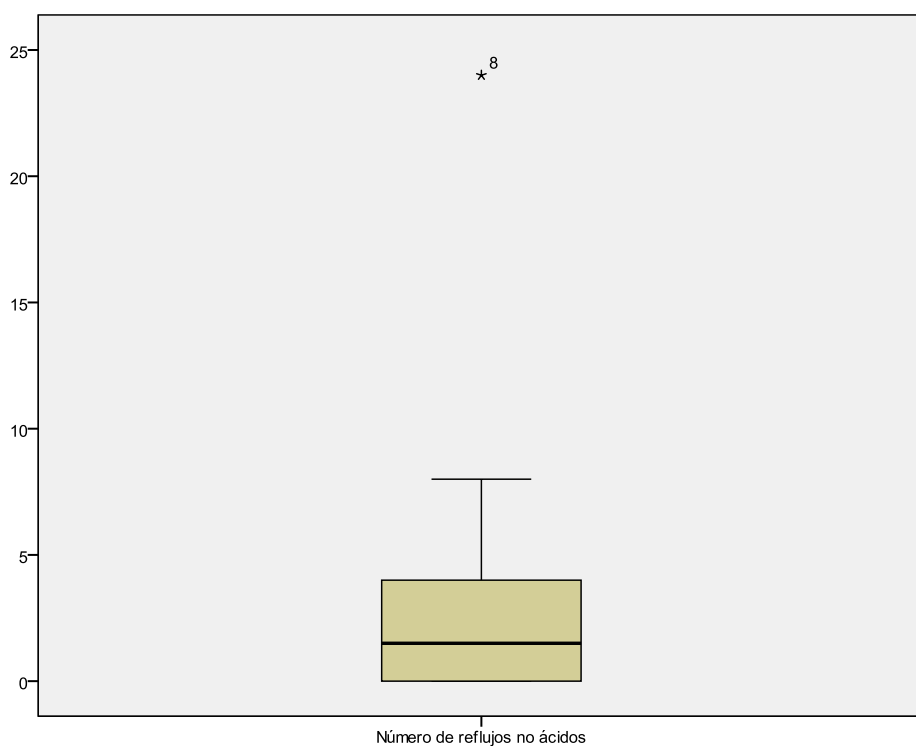


Figura 15. Diagrama cajas. Número de reflujos ácidos.



*Figura 16. Diagrama cajas. Número de reflujo débilmente ácidos.*



*Figura 17. Diagrama cajas. Número de reflujo no ácidos.*

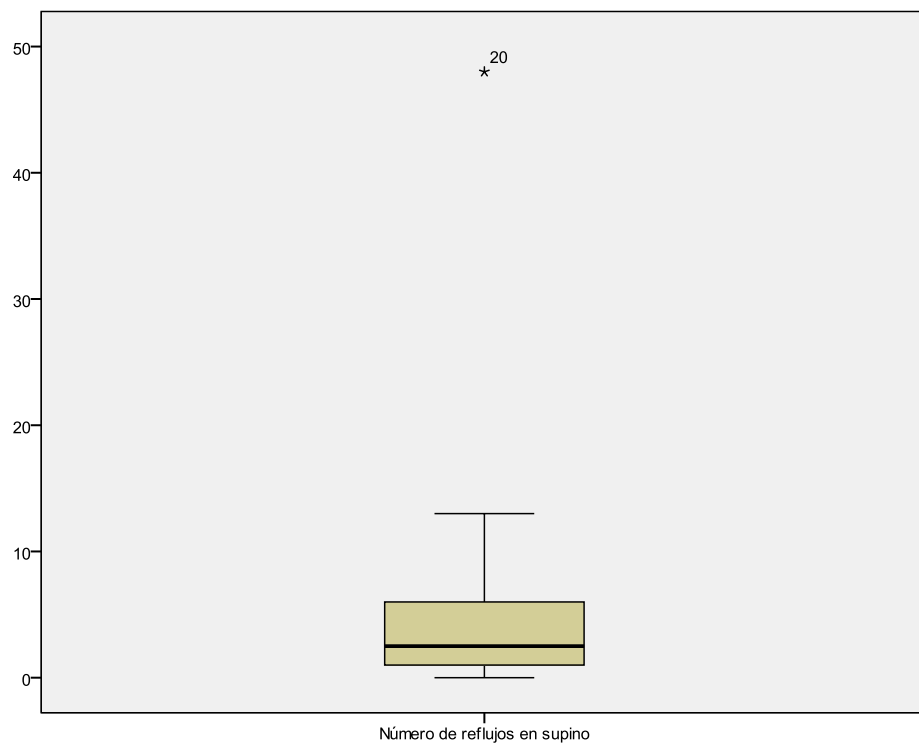


Figura 18. Diagrama cajas. Número de reflujo en supino.

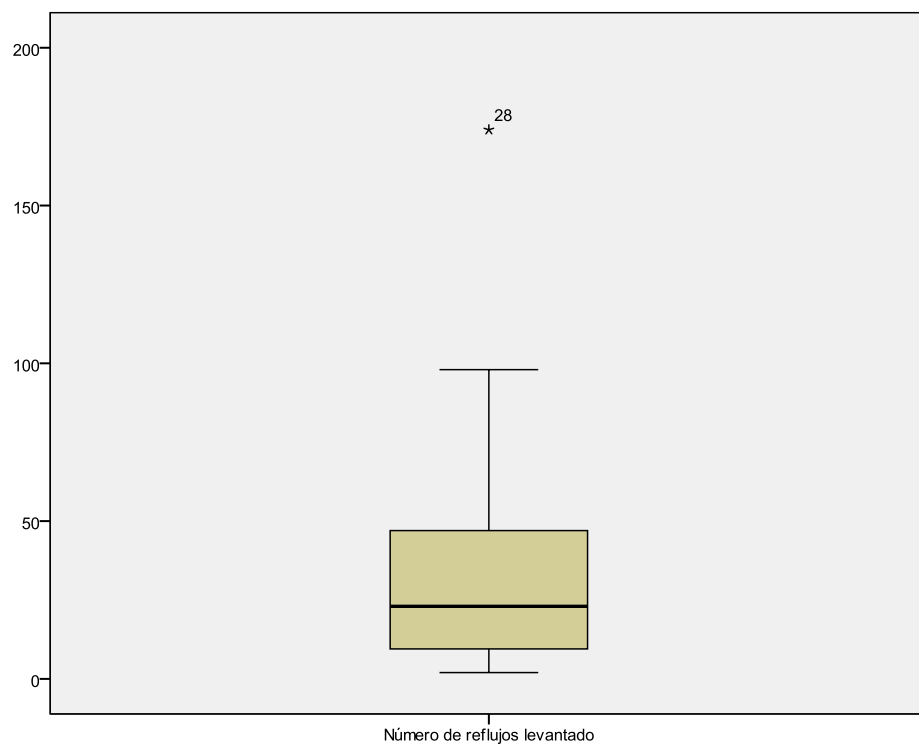


Figura 19. Diagrama cajas. Número de reflujo en posición levantado.

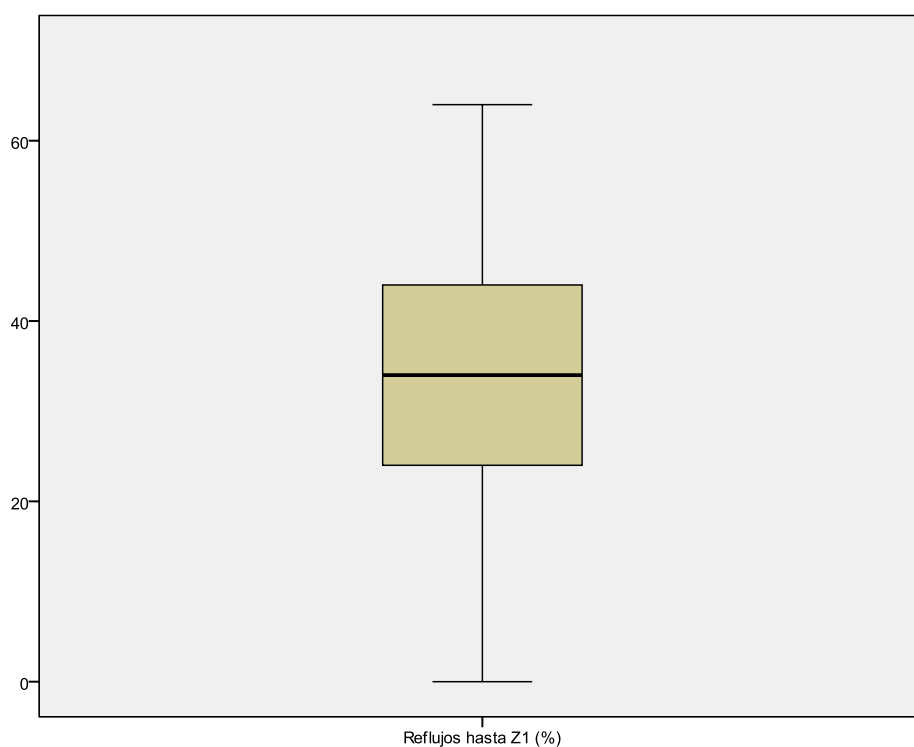


Figura 20. Diagrama cajas. Reflujo hasta Z1 (%).

### 3.1 Síntomas en Impedanciometría

PACIENTE	NÚMERO SINTOMAS	TIPO SINTOMA	IS	ISS	SAP	SINTOMA ASOCIADO REFLUJO
<b>A</b>	2	NR	0	0	0	NO
<b>B</b>	3	Tos	0	0	0	NO
<b>C</b>	3	Vómito	33,33	1,2	71,5	NO
<b>D</b>	2	NR	0	0	0	NO
<b>E</b>	4	NR	25	5	92,2	NO
<b>F</b>	2	NR	0	0	0	NO
<b>G</b>	1	NR	0	0	0	NO

Tabla 14. Síntomas en impedanciometría. NR=no registrado. IS=índice de síntomas. ISS=índice sintomático de síntomas. SAP=probabilidad de asociación de síntomas.

La mediana de número de síntomas por paciente fue 2, AIC=1 (2-3).

## 4. Resultados Cuestionario de calidad de vida

En cada dominio del cuestionario se obtiene una puntuación desde 0 (menor calidad de vida) a 100 (mayor calidad de vida).

### 4.1 Resultado Cuestionario de calidad de vida en adolescentes

Ha sido cumplimentado por los 5 adolescentes de la muestra (5/28; 17,9%).

DIMENSIÓN CUESTIONARIO	MD	AIC	IQR
Capacidad física	95,80	25	79,20-95,80
Vitalidad	83,3	45,8	58,30-91,70
Estado emocional	80	26,7	73,3-100,00
Problema de alimentación	100	16,7	88,90-100,00
Carga del tratamiento	66,7	11,1	66,70-66,70
Percepción de la salud	88,9	27,8	66,70-88,90
Aislamiento social	88,9	19,4	83,3-94,40
Imagen corporal	100	33,3	66,70-100,00
Limitaciones de rol	100	29,2	75-100
Problemas de peso	100	33,3	100-100
Síntomas respiratorios	73,3	23,3	73,3-86,70
Síntomas digestivos	88,9	16,7	77,80-88,90

Tabla 15. Cuestionario de calidad de vida en adolescentes. MD=mediana. AIC= amplitud intercuartil. IQR= rango intercuartil.

### 4.2 Resultado Cuestionario de calidad de vida en niños

Cumplimentado por los 10 niños de 6 a 13 años (10/28; 35,7%).

DIMENSIÓN CUESTIONARIO	MD	AIC	IQR
Capacidad física	83,3	12,5	72,20-83,30
Estado emocional	81,2	20,9	70,80-91,70
Aislamiento social	69	26,3	57,10-81,00
Problema de alimentación	72,2	58,4	44,40-100,00
Imagen corporal	88,9	36,1	66,70-100,00
Carga del tratamiento	88,9	22,2	77,80-100,00
Síntomas respiratorios	88,3	18,8	75,00-91,70
Síntomas digestivos	83,3	41,7	66,70-100,00

Tabla 16. Cuestionario de calidad de vida en niños. MD=mediana. AIC= amplitud intercuartil. IQR= rango intercuartil.

#### 4.3 Resultado cuestionario de calidad de vida en padres

Cumplimentado por los padres de 11 niños (11/28; 39,3%).

DIMENSIÓN CUESTIONARIO	MD	AIC	IQR
Capacidad física	87,50	20,8	79,20-97,90
Estado emocional	86,7	20	80-96,65
Vitalidad	80	20	70-86,70
Rendimiento escolar	83,3	33,3	70,85-100,00
Problema de alimentación	83,3	16,733,3	66,70-100,00
Imagen corporal	100	55,6	61,10-100,00
Carga del tratamiento	66,7	66,7	33,30-94,45
Percepción de la salud	88,9	33,3	61,15-88,90
Síntomas respiratorios	86,1	36,1	66,70-94,40
Síntomas digestivos	83,3	30,6	66,70-88,90
Problemas de peso	83,3	100	0-100,00

Tabla 17. Cuestionario de calidad de vida en padres. MD=mediana. AIC= amplitud intercuartil. IQR= rango intercuartil.

## 5. Análisis Comparativo

### 5.1 Comparación impedanciometría según características basales

	NO ERGE IIM normal n=23 (82,1%)	ERGE IIM patológica n=5 (17,9%)	p
<b>Sexo</b>			
Varón	14/15 (82,1%)	1/15 (6,7%)	0,15
Hembra	9/13 (69,2%)	4/13 (30,8%)	
<b>Desnutrición</b>	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3%)	0,45
<b>Homocigoto F508del</b>	7/11 (63,6%)	4/11 (36,4%)	0,062
<b>Colonización P. Aeruginosa</b>	10/13 (76,9%)	3/13 (23,1%)	0,63
<b>Colonización SAMR</b>	3/3 (100%)	0	1,00
<b>Colonización SAMS</b>	17/21 (81%)	4/21 (19%)	1,00
<b>FEV1 patológico</b>	5/5 (100%)	0	0,29
<b>Dolor abdominal</b>	5/6 (83,3%)	1/6 (16,7%)	1,00
<b>Pirosis</b>	Ninguno	Ninguno	NC
<b>Epigastralgia</b>	1/1 (100%)	0	1,00
<b>Vómitos</b>	Ninguno	Ninguno	NC

Tabla 18. Comparación impedanciometría según características basales (I). NC=No calculable

	NO ERGE IIM normal n=23 (82,1%)	ERGE IIM patológica n=5 (17,9%)	Diferencia medias (IC 95%)	p
<b>Edad</b>	8,61	10,40	1,78 (-3,5–7,1)	0,50
<b>Número exacerbaciones respiratorias/año</b>	2,13	3,20	1,07 (-0,72–2,86)	0,38
<b>FEV1 %</b>	86,21	90	3,78 (-8,22–15,80)	0,51

Tabla 19. Comparación impedanciometría según características basales (II). NC=No calculable. IC=intervalo de confianza.



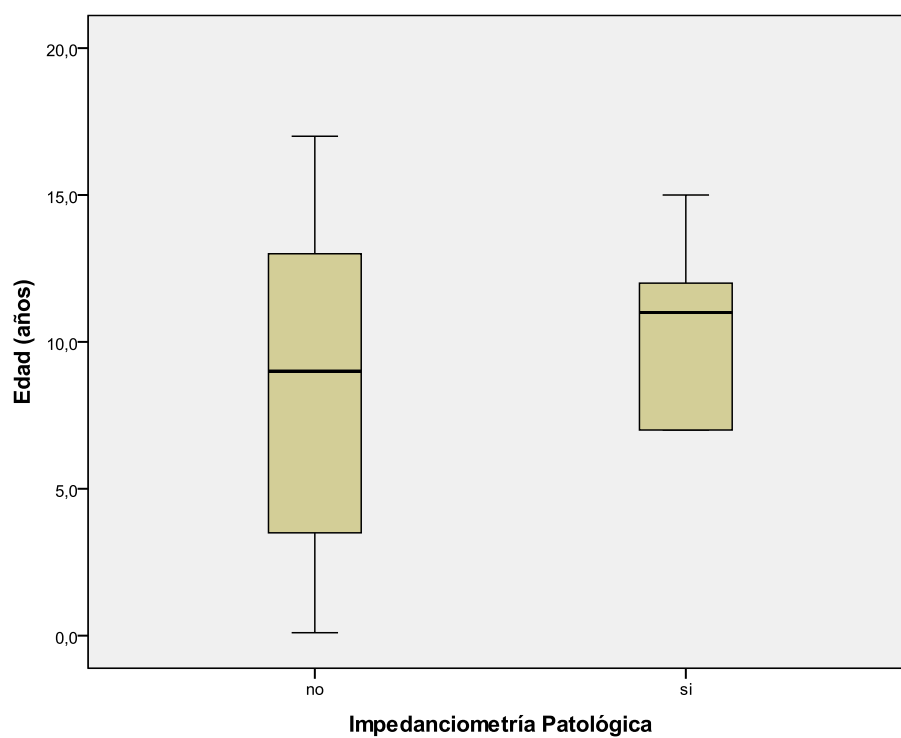


Figura 21. Diagrama cajas. Comparación resultado impedanciometría según edad.

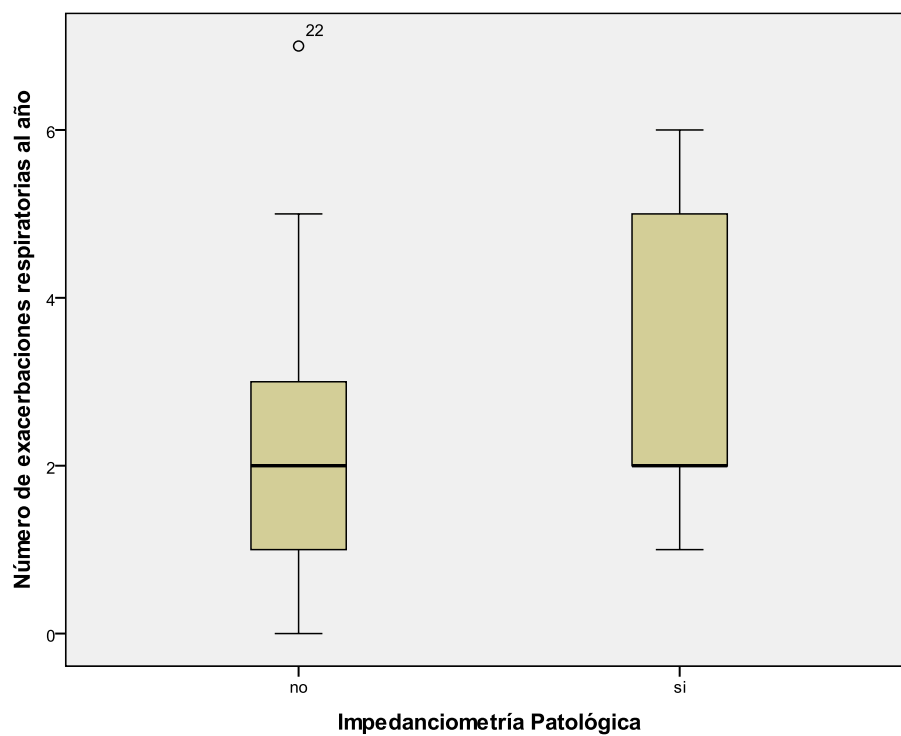


Figura 22. Diagrama cajas. Comparación resultado impedanciometría según número exacerbaciones respiratorias al año.

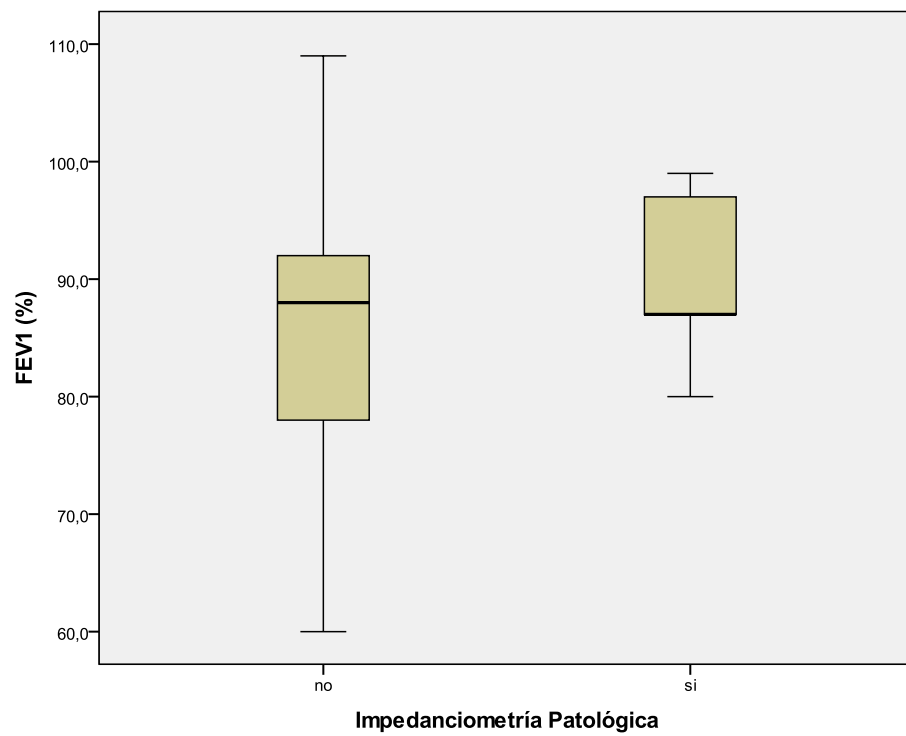


Figura 23. Diagrama cajas. Comparación resultado impedanciometría según FEV1 (%).

## 5.2 Comparación impedanciometría según Cuestionario de calidad de vida

### • Adolescentes

DIMENSIÓN	NO ERGE IIM normal (n=4)	ERGE IIM patológica (n=1)	Diferencia medias	(IC 95%)	P
Capacidad física	89,57	79,20	-10,37	(-65,09–44,34)	0,80
Vitalidad	70,80	91,70	20,87	(-71,26–113,01)	0,80
Estado emocional	81,65	100	18,35	(-26,60–63,30)	0,40
Problema de alimentación	94,45	88,90	-5,55	(-45,04–33,94)	0,80
Carga del tratamiento	63,92	77,80	13,87	(-5,87–33,62)	0,40
Percepción de la salud	83,35	55,60	-27,75	(-67,24–11,74)	0,40
Aislamiento social	83,32	94,40	11,07	(-31,52–53,67)	0,40
Imagen corporal	83,35	100	16,65	(-51,75–85,05)	0,80
Limitaciones de rol	85,40	100	14,57	(-46,50–75,65)	0,80
Problemas de peso	83,32	100	16,67	(-101,98–135,33)	0,80
Síntomas respiratorios	81,67	73,30	-8,67	(-60,96–44,21)	0,80
Síntomas digestivos	86,12	88,90	2,77	(-35,03–40,58)	0,80

Tabla 20. Cuestionario de calidad de vida en adolescentes según impedanciometría. IC=intervalo de confianza.

### • Niños

DIMENSIÓN	NO ERGE IIM normal (n=6)	ERGE IIM patológica (n=4)	Diferencia medias	(IC 95%)	p
Capacidad física	79,61	83,30	3,68	(-10,91-18,28)	0,76
Estado emocional	81,25	77,45	-3,80	(-3,31-22,71)	0,91
Problema de alimentación	66,65	75,02	8,37	(-33,18-49,93)	0,76
Carga del tratamiento	83,35	97,22	13,87	(1,83-25,91)	0,06
Aislamiento social	61,38	82,15	20,76	(3,89-37,64)	<b>0,01</b>
Imagen corporal	75,93	86,12	10,19	(-23,69-44,07)	0,47
Síntomas respiratorios	86,10	79,17	-6,92	(-23,52-9,67)	0,35
Síntomas digestivos	83,33	58,35	-24,98	(-75,37-25,41)	0,35

Tabla 21. Cuestionario de calidad de vida en niños según impedanciometría. IC=intervalo de confianza.

- **Padres**

DIMENSIÓN	NO ERGE IIM normal (n=7)	ERGE IIM patológica (n=4)	DIFERENCIA MEDIAS	(IC 95%)	p
Capacidad física	82,74	92,70	9,95	(-8,66-28,58)	0,41
Estado emocional	86,67	86,67	0,00	(-18,34-18,35)	0,92
Vitalidad	80,00	74,17	-5,82	(-26,28-14,63)	0,78
Rendimiento escolar	80,94	83,35	2,40	(-24,72-29,53)	1
Problema de alimentación	76,20	62,50	-13,70	(-6,65-42,25)	0,52
Imagen corporal	79,35	75,00	-4,35	(-57,30-48,59)	0,92
Carga del tratamiento	62,70	58,32	-4,37	(-57,96-49,21)	0,78
Percepción de la salud	77,80	75,02	-2,77	(-27,79-22,84)	0,78
Problema de peso	55,56	75,00	19,43	(-50,92-89,78)	0,47
Síntomas respiratorios	89,90	50,57	-39,22	(-93,29-14,8)	<b>0,03</b>
Síntomas digestivos	81,48	72,22	-9,25	(-40,41-21,89)	0,47

Tabla 22. Cuestionario de calidad de vida de padres según impedanciometría. IC=intervalo de confianza.

### 5.3 Comparación pHmetría según características basales

	NO ERGE pHmetría normal (n=23)	ERGE pHmetría patológica (n=5)	p
<b>Sexo</b> Varón	12/15 (80%)	3/15 (20%)	1,00
Hembra	11/13 (84,6%)	2/13 (15,4%)	
<b>Desnutrición</b>	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3%)	0,45
<b>Homocigoto F508del</b>	7/11 (63,6%)	4/11 (36,4%)	0,062
<b>Colonización P. Aeruginosa</b>	11/13 (84,1%)	2/13 (15,4%)	1,00
<b>Colonización SAMR</b>	3/3 (100%)	0	1,00
<b>Colonización SAMS</b>	17/21 (81%)	4/21 (19%)	1,00
<b>FEV1 patológico</b>	5/5 (100%)	0	0,53
<b>Dolor abdominal</b>	5/6 (83,3%)	1/6 (16,7%)	1,00
<b>Pirosis</b>	Ninguno	Ninguno	NC
<b>Epigastralgia</b>	1/1 (100%)	0	1,00
<b>Vómitos</b>	Ninguno	Ninguno	NC

Tabla 23. Resultado pHmetría según características basales (I). NC=No calculable.

	NO ERGE pHmetría normal n=23	ERGE pHmetría patológica n=5	Diferencia medias	(IC 95%)	p
<b>Edad (Media)</b>	8,30	9,40	0,56	(-4,85-5,99)	0,81
<b>Número exacerbaciones respiratorias/año</b>	2,09	3,4	1,31	(-0,45-3,08)	0,19
<b>FEV1 %</b>	86,45	89,75	3,27	(-9,8-16,37)	0,90

Tabla 24. Resultado pHmetría según características basales (II). NC=No calculable. IC=intervalo de confianza.

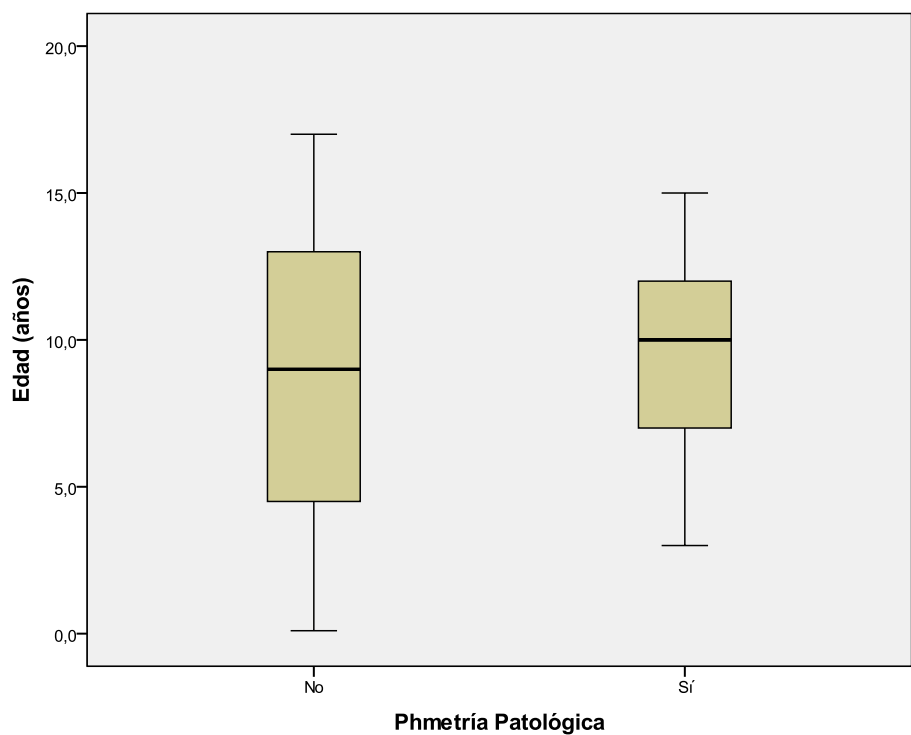


Figura 24. Diagrama cajas. Comparación resultado pHmetría según edad.

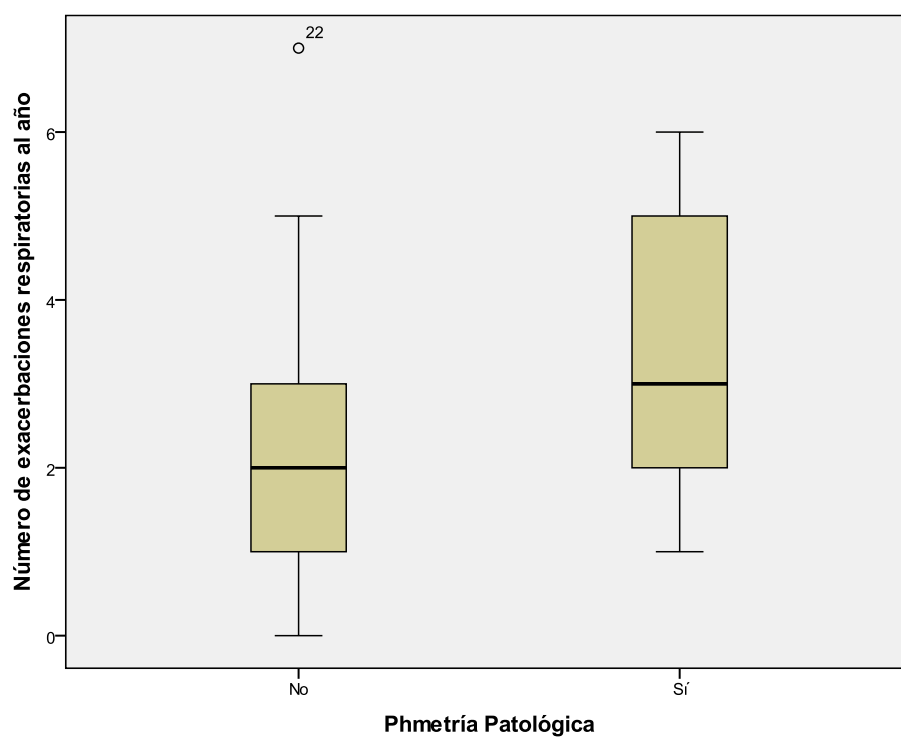


Figura 25. Diagrama cajas. Comparación resultado pHmetría según número de exacerbaciones respiratorias/año.

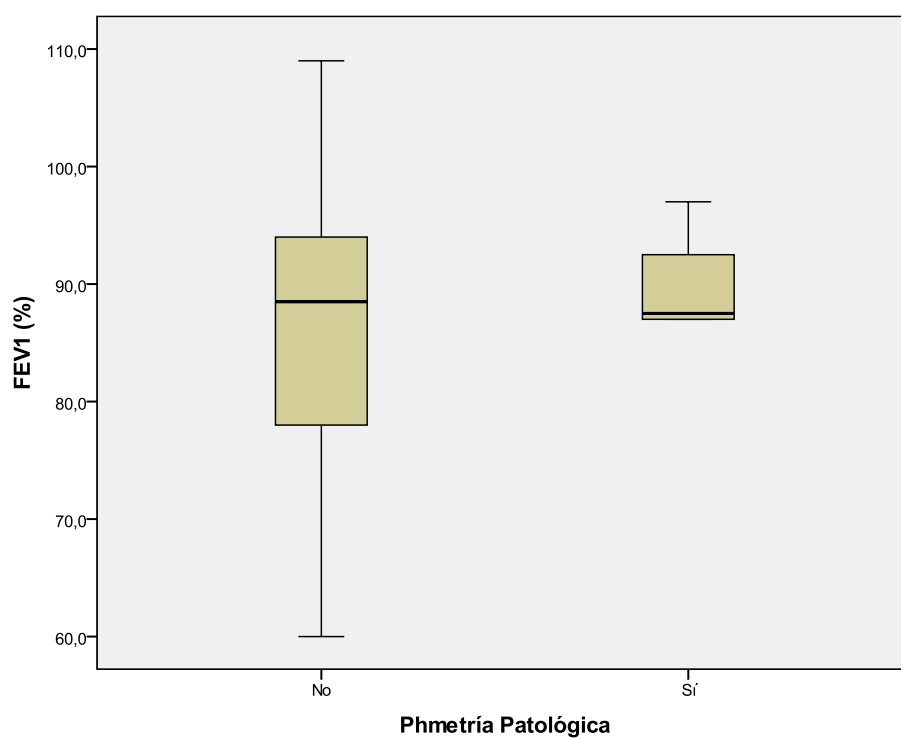


Figura 26. Diagrama cajas. Comparación resultado pHmetría según FEV1 (%).

#### 5.4 Comparación pHmetría según Cuestionario de calidad de vida

- **Adolescentes**

DIMENSIÓN	NO ERGE pHmetría normal (n=4)	ERGE pHmetría patológica (n=1)	Diferencia medias	(IC 95%)	P
Capacidad física	89,57	79,20	-10,37	(-65,09-44,34)	0,80
Vitalidad	70,82	91,70	20,87	(-71,26-113,01)	0,80
Estado emocional	81,65	100,00	18,35	(-26,60-63,30)	0,40
Problema de alimentación	94,45	88,90	-5,55	(-45,04-33,94)	0,80
Carga del tratamiento	63,92	77,80	13,87	(-5,87-33,62)	0,40
Percepción de la salud	83,35	55,60	-27,75	(-67,24-11,74)	0,40
Aislamiento social	83,32	94,40	11,07	(-31,52-53,67)	0,40
Imagen corporal	83,35	100,00	16,65	(-51,75-85,05)	0,80
Limitaciones de rol	85,42	100,00	14,57	(-46,50-75,65)	0,80
Problemas de peso	83,32	100,00	16,65	(-101,98-135,33)	0,80
Síntomas respiratorios	81,67	73,30	-8,37	(-60,96-44,21)	0,80
Síntomas digestivos	86,12	88,90	2,77	(-35,03-40,58)	0,80

Tabla 25. Cuestionario de calidad de vida en adolescentes según pHmetría. IC=intervalo de confianza.

- **Niños**

DIMENSIÓN	NO ERGE pHmetría normal (n=7)	ERGE pHmetría patológica (n=3)	Diferencia medias	(IC 95%)	p
Capacidad física	79,34	85,16	5,82	(-11,32-22,97)	0,38
Estado emocional	77,58	84,73	7,14	(-12,01-26,31)	0,38
Problema de alimentación	66,65	77,80	11,14	(-38,88-61,16)	0,66
Carga del tratamiento	84,14	100,00	15,85	(7,78-23,93)	<b>0,03</b>
Aislamiento social	68,25	73,03	4,77	(-20,47-30,03)	0,66
Imagen corporal	87,31	62,96	-24,34	(-103,36-54,67)	0,38
Síntomas respiratorios	83,32	83,33	0	(-18,74-18,75)	0,83
Síntomas digestivos	66,67	88,90	22,22	(-32,92-77,43)	0,51

Tabla 26. Cuestionario de calidad de vida en niños según resultado pHmetría. IC=intervalo de confianza.

- **Padres**

DIMENSIÓN	NO ERGE pHmetría normal (n=8)	ERGE pHmetría patológica (n=3)	DIFERENCIA MEDIAS	(IC 95%)	p
Capacidad física	86,45	86,13	-0,31	(-22,00-21,37)	0,92
Estado emocional	86,67	86,66	0	(-19,82-19,81)	0,92
Vitalidad	80,83	70,00	-10,83	(-31,91-10,23)	0,37
Rendimiento escolar	79,16	88,90	9,73	(-18,69-38,17)	0,49
Problema de alimentación	77,08	55,56	-21,57	(-80,79-37,75)	0,49
Imagen corporal	90,27	44,43	-45,84	(-91,54- -0,14)	0,19
Carga del tratamiento	59,02	66,66	7,64	(-50,06-65,35)	0,92
Percepción de la salud	76,41	77,80	1,38	(-27,71-28,48)	1,00
Problema de peso	76,20	33,33	-42,86	(-111,58-25,85)	0,38
Síntomas respiratorios	74,91	72,23	-2,68	(-52,85-47,49)	0,83
Síntomas digestivos	79,37	74,06	-5,30	(-39,29-28,68)	0,83

Tabla 27. Cuestionario de calidad de vida en padres según resultado pHmetría. IC=intervalo de confianza.

### 5.5 Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pH) según características basales

	NO ERGE n=21 (75%)	ERGE n=7 (25%)	p
<b>Sexo</b> Varón	12/15 (80%)	3/15 (20%)	0,67
Hembra	9/13 (69,2%)	4/13 (30,8%)	
<b>Desnutrición</b>	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3)	1,00
<b>Homocigoto F508del</b>	6/11 (54,5%)	5/11 (45,5%)	0,07
<b>Colonización P. Aeruginosa</b>	10/13 (76,9%)	3/13 (23,1%)	1,00
<b>Colonización SAMR</b>	3/3 (100%)	0	0,55
<b>Colonización SAMS</b>	1/7 (14,3%)	6/21 (28,6%)	0,63
<b>FEV1 patológico</b>	5/5 (100%)	0	0,26
<b>Dolor abdominal</b>	4/6 (66,7%)	2/6 (33,3%)	0,62

Tabla 28. Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pHmetría) según características basales (I).



	NO ERGE n=21 (75%)	ERGE n=7 (25%)	Diferencia medias	(IC 95%)	p
<b>Edad</b>	8,81	9,28	0,47	(-4,32-5,26)	0,83
<b>Número exacerbaciones respiratorias/año</b>	2,10	3,00	0,90	(-0,68-2,49)	0,27
<b>FEV1 %</b>	86,10	89,66	3,5	(-7,73-14,87)	0,74

Tabla 29. Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pHmetría) según características basales (II).

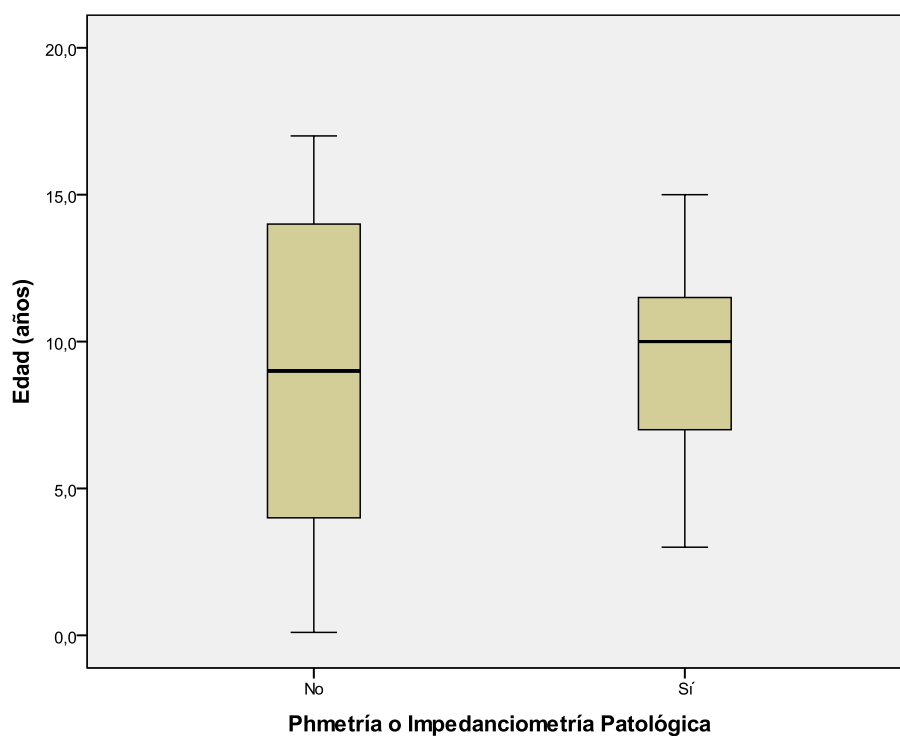


Figura 27. Diagrama cajas. Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pHmetría) según edad.

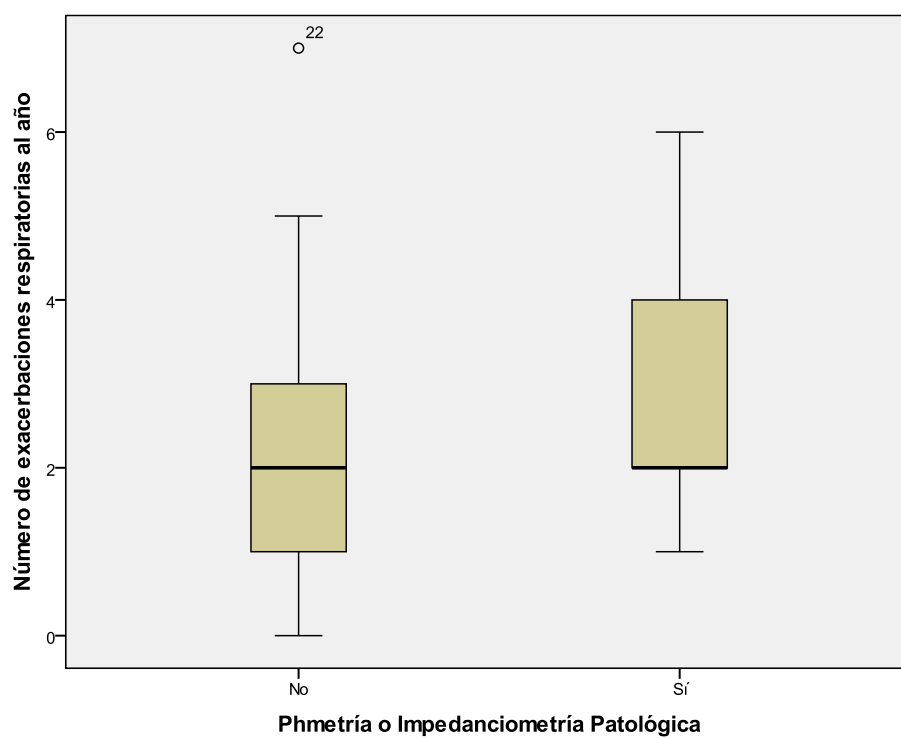


Figura 28. Diagrama cajas. Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pHmetría) según número exacerbaciones respiratorias al año.

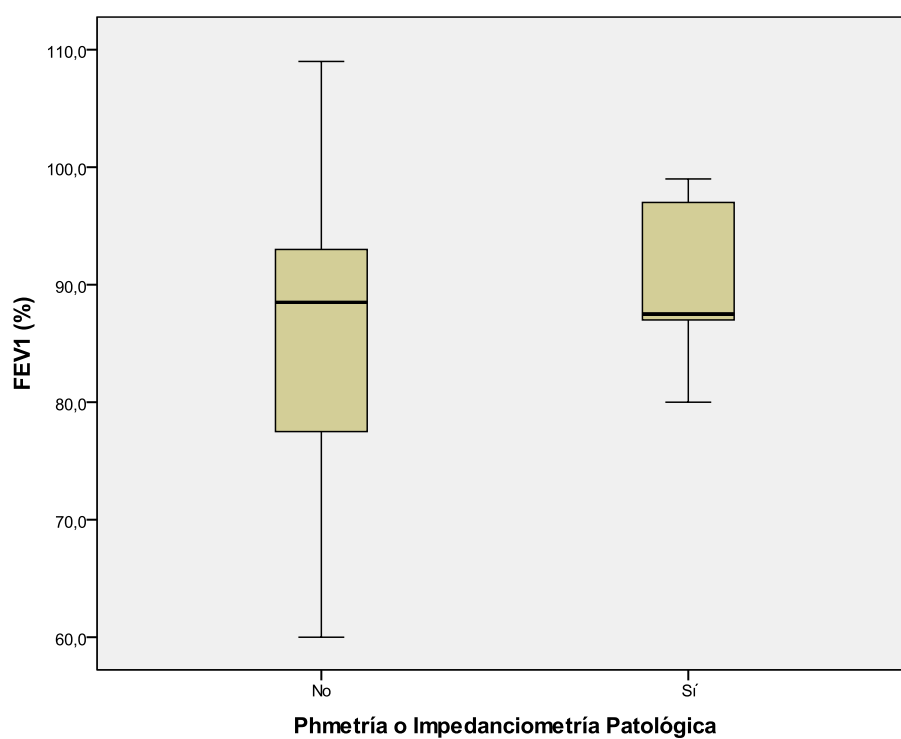


Figura 29. Diagrama cajas. Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pHmetría) según FEV1%.

### 5.6 Comparación ERGE (diagnóstico IIM o pH) según Cuestionario de calidad de vida

- **Adolescente**

DIMENSIÓN	NO ERGE (n=4)	ERGE (n=1)	Diferencia medias	(IC 95%)	P
Capacidad física	89,57	79,20	-10,37	(-65,09-44,34)	0,80
Vitalidad	70,82	91,70	20,87	(-71,26-113,01)	0,80
Estado emocional	81,65	100,00	18,35	(-26,60-63,30)	0,40
Problema de alimentación	9,45	88,98	-5,55	(-45,04-33,94)	0,80
Carga del tratamiento	63,92	77,80	13,87	(-5,87-33,62)	0,40
Percepción de la salud	83,35	55,60	-27,7	(-67,24-11,74)	0,40
Aislamiento social	83,32	94,40	11,07	(-31,52-53,67)	0,40
Imagen corporal	83,35	100,00	16,65	(-51,75-85,05)	0,80
Limitaciones de rol	85,42	100,00	14,57	(-46,50-75,65)	0,80
Problemas de peso	83,32	100,00	16,67	(-101,98-135,33)	0,80
Síntomas respiratorios	81,67	73,30	-8,37	(-60,96-44,21)	0,80
Síntomas digestivos	86,12	88,90	2,77	(-35,03-40,58)	0,80

Tabla 30. Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pHmetría) según Cuestionario de calidad de vida en adolescentes.

- **Niños**

DIMENSIÓN	NO ERGE (n=5)	ERGE (n=5)	Diferencia medias	(IC 95%)	p
Capacidad física	77,76	84,42	6,66	(-11,46-24,78)	0,31
Estado emocional	79,16	80,30	1,14	(-19,01-21,29)	0,54
Problema de alimentación	59,98	80,02	20,04	(-26,0-66,17)	0,42
Carga del tratamiento	80,02	97,78	17,76	(10,52-24,99)	<b>0,008</b>
Aislamiento social	63,18	76,20	13,02	(-7,85-33,89)	0,15
Imagen corporal	84,46	75,56	-8,9	(-45,33-27,53)	1,00
Síntomas respiratorios	83,32	83,34	0,02	(-17,16-17,20)	0,84
Síntomas digestivos	80,60	66,68	-13,32	(-65,45-38,81)	0,69

Tabla 31. Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pHmetría) según Cuestionario de calidad de vida en niños.

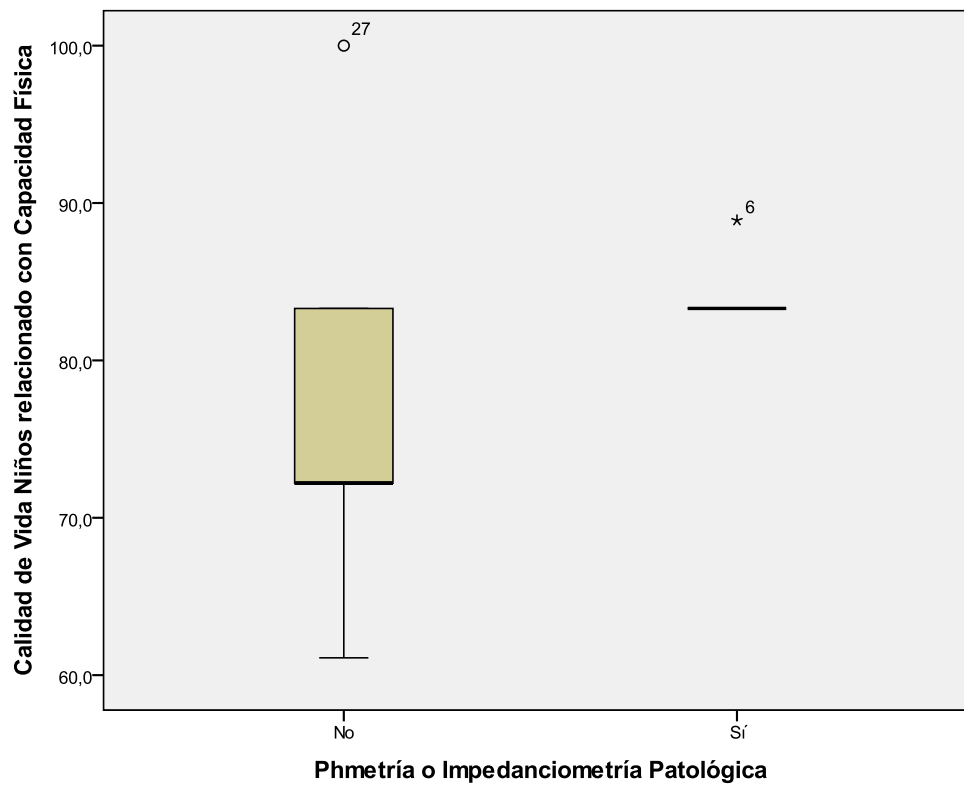


Figura 30. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Capacidad física en Cuestionario de calidad de vida en niños.

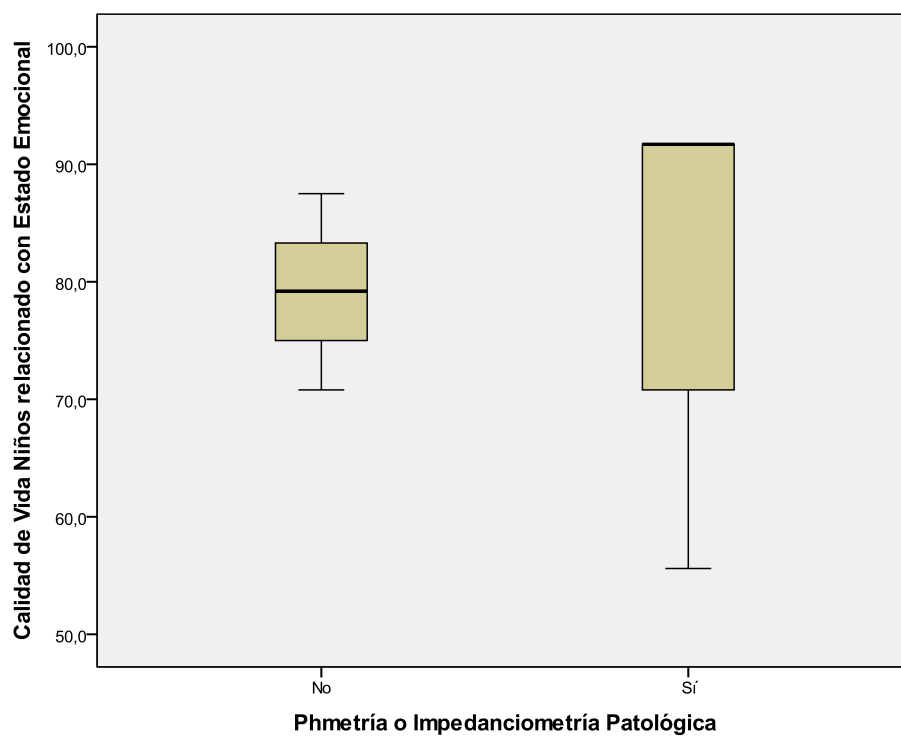


Figura 31. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Estado emocional en Cuestionario de calidad de vida en niños.

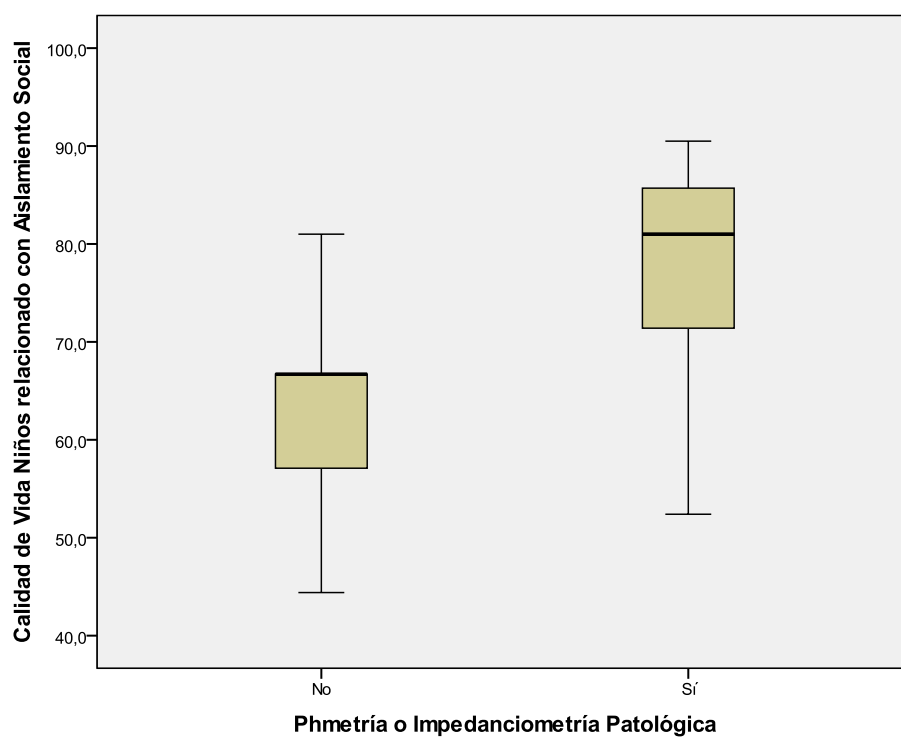


Figura 32. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Aislamiento social en Cuestionario de calidad de vida en niños.

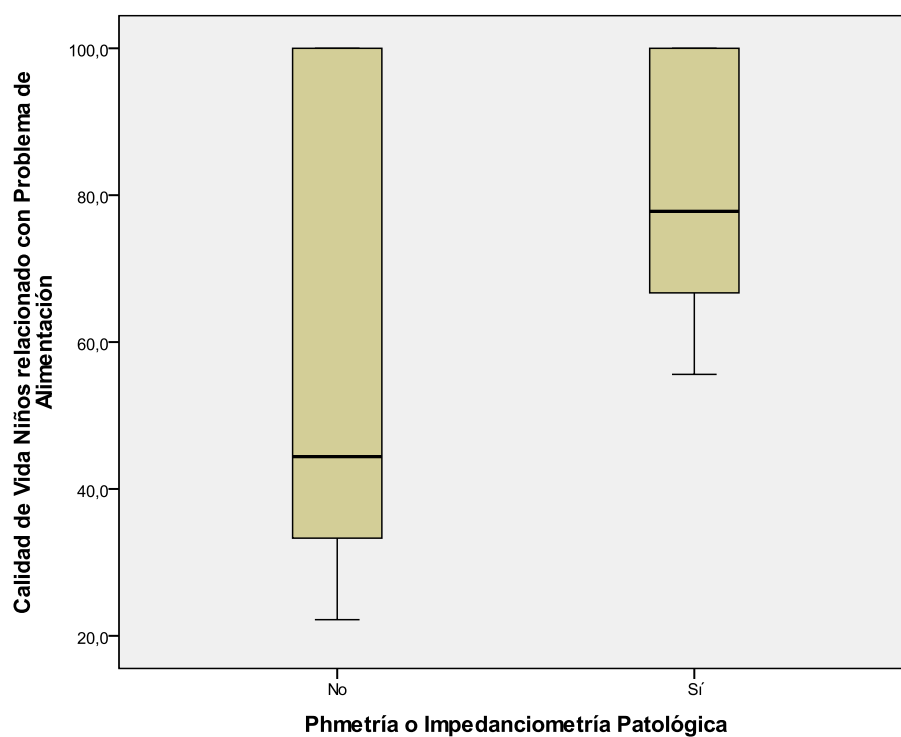


Figura 33. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Problema de alimentación en Cuestionario de calidad de vida en niños.

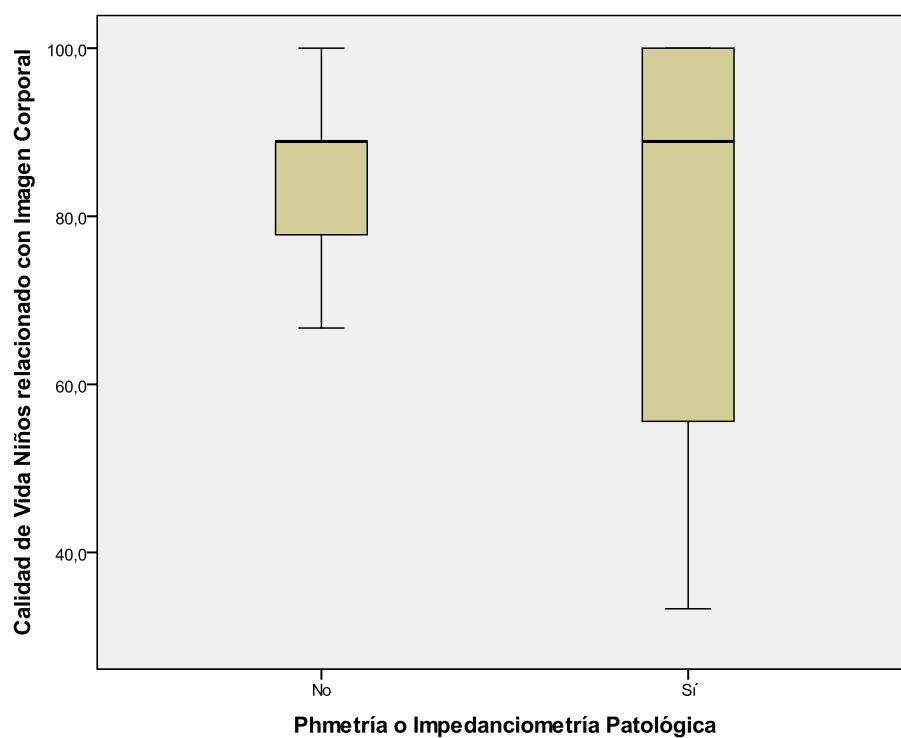


Figura 34. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Imagen corporal en Cuestionario de calidad de vida en niños.

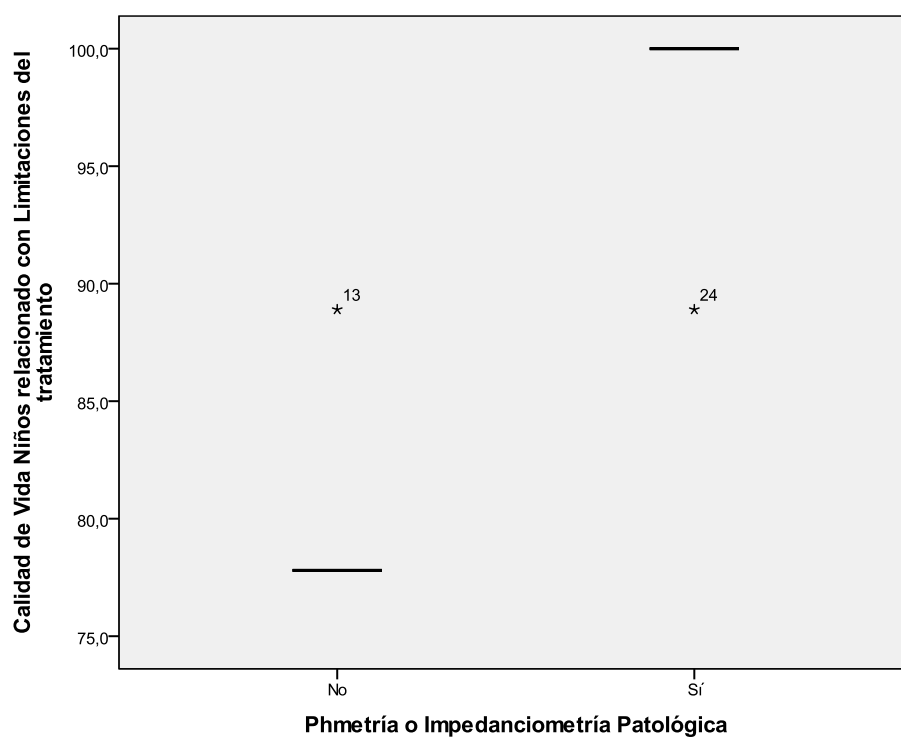


Figura 35. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Carga del tratamiento en Cuestionario de calidad de vida en niños.

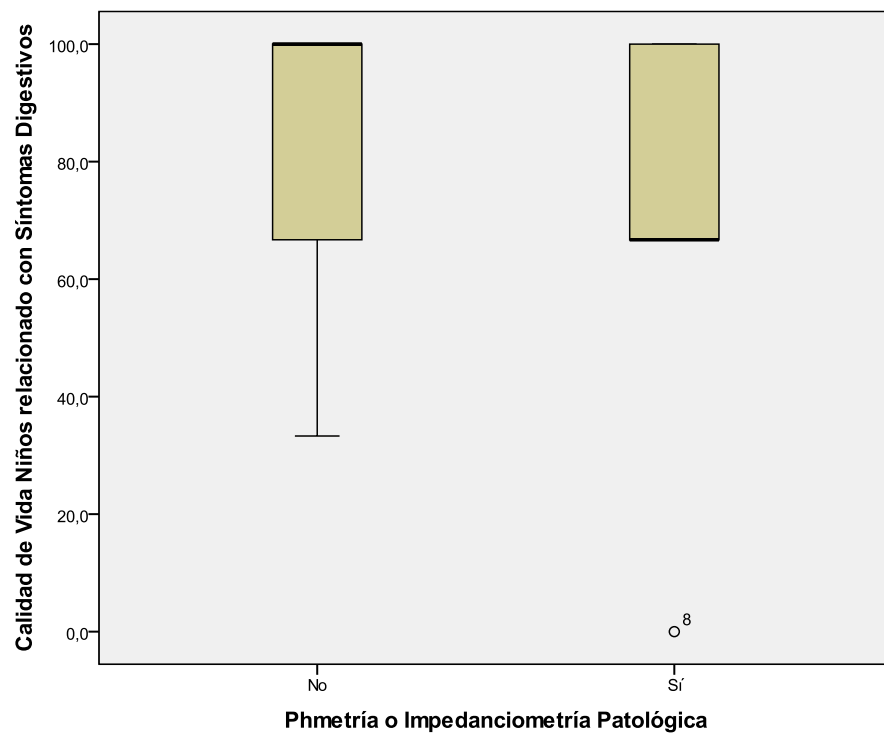


Figura 36. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Síntomas digestivos en Cuestionario de calidad de vida en niños.

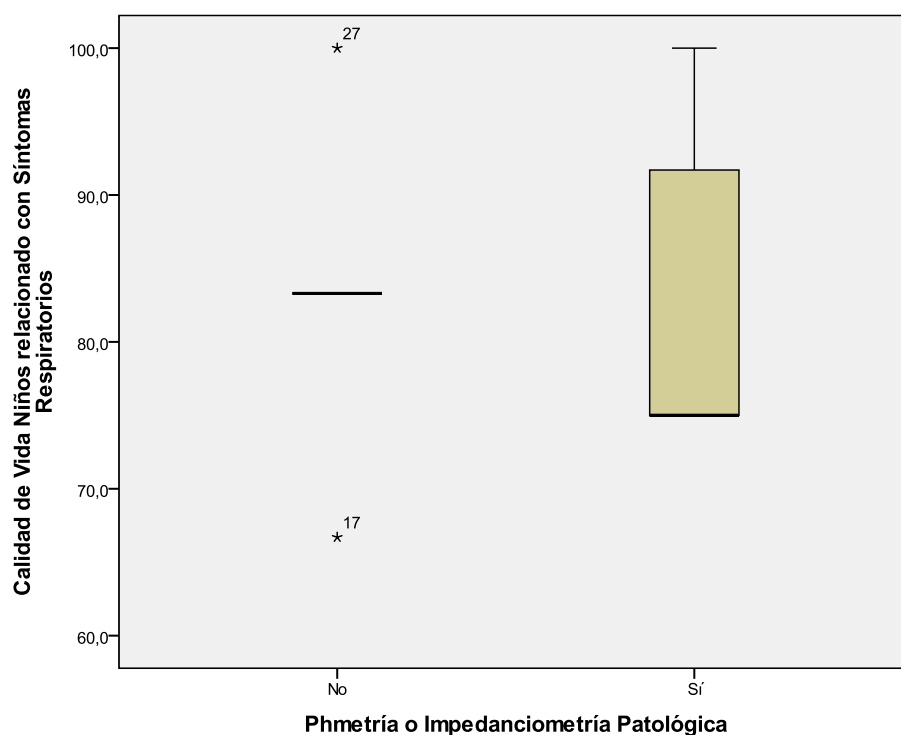


Figura 37. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Síntomas respiratorios en Cuestionario de calidad de vida en niños.

- Padres

DIMENSIÓN	NO ERGE (n=6)	ERGE (n=5)	DIFERENCIA MEDIAS	(IC 95%)	p
Capacidad física	83,33	90,00	6,66	(-12,07-25,40)	0,79
Estado emocional	85,56	88,00	2,43	(-15,20-20,06)	0,66
Vitalidad	74,00	81,11	-7,11	-26,61-12,37	0,53
Rendimiento escolar	86,68	77,76	8,91	-16,47-34,30	0,53
Problema de alimentación	70,00	72,23	-2,23	-57,17-52,71	0,93
Imagen corporal	66,66	87,03	-20,37	-77,91-37,16	0,66
Carga del tratamiento	64,44	58,33	6,10	-45,56-57,77	1,00
Percepción de la salud	77,80	75,95	1,85	-22,36-26,06	0,93
Problema de peso	60,00	66,68	-6,68	-77,12-63,76	1,00
Síntomas respiratorios	58,24	89,98	-31,74	-74,33-10,85	0,09
Síntomas digestivos	77,78	77,78	0,00	-31,40-31,40	1,00

Tabla 32. Comparación ERGE (diagnóstico por IIM o pHmetría) según Cuestionario de calidad de vida en padres.



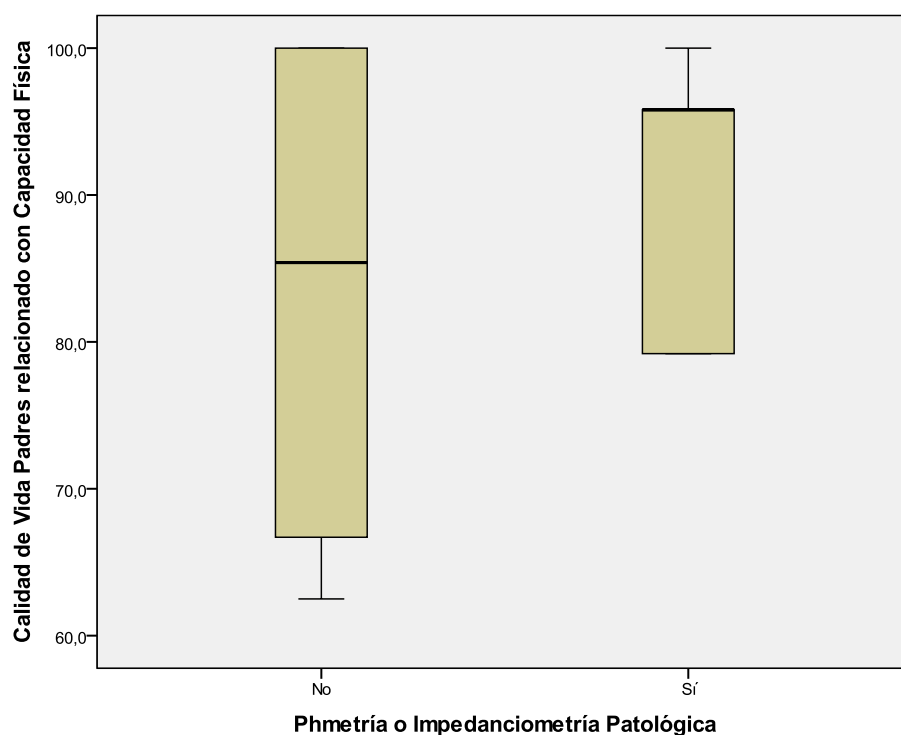


Figura 38. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Capacidad física en Cuestionario de calidad de vida en padres.

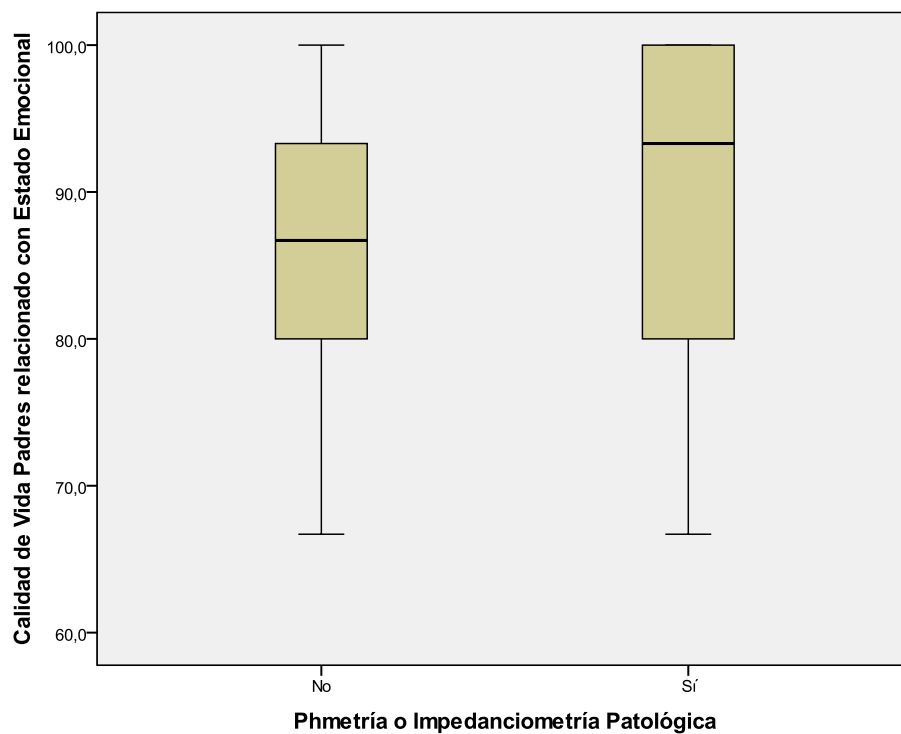


Figura 39. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Estado emocional en Cuestionario de calidad de vida en padres.

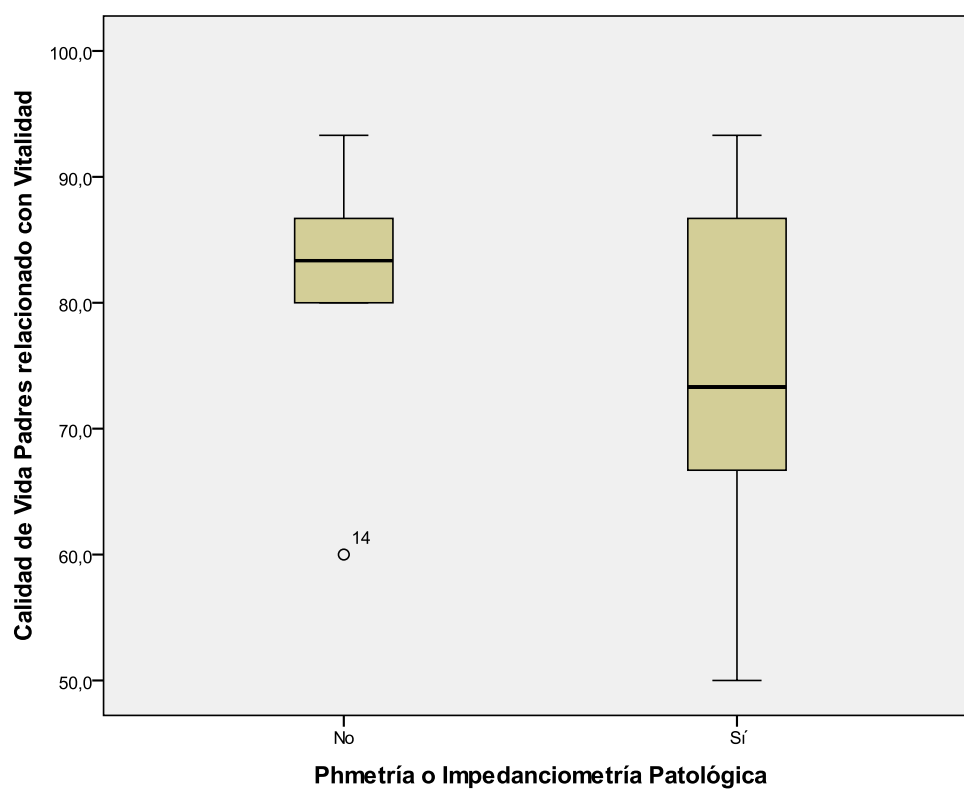


Figura 40. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Vitalidad en Cuestionario de calidad de vida en padres.

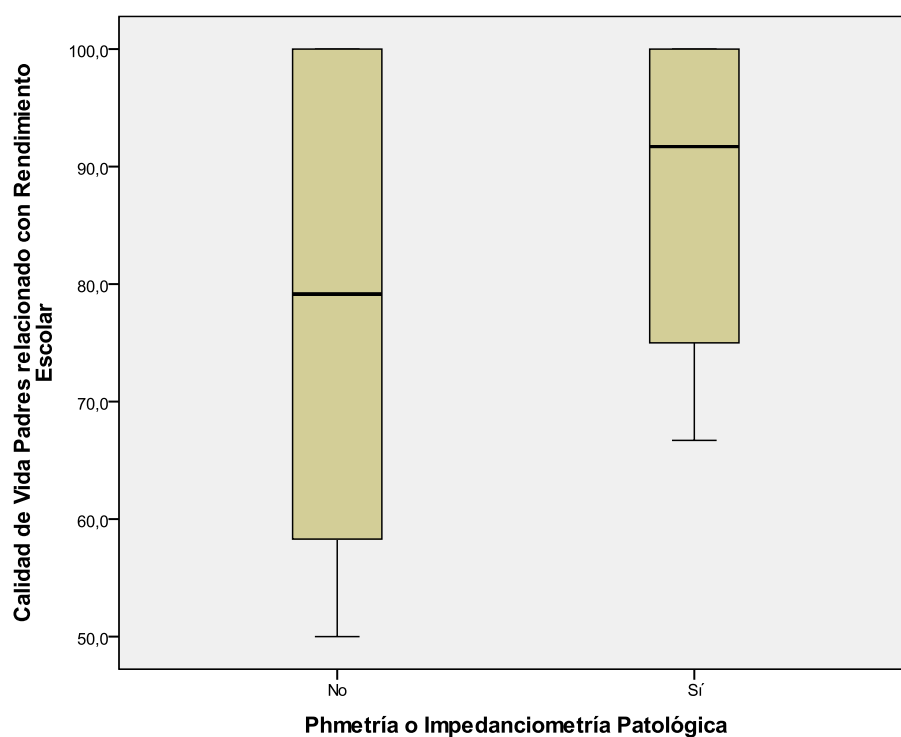


Figura 41. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Rendimiento escolar en Cuestionario de calidad de vida en padres.

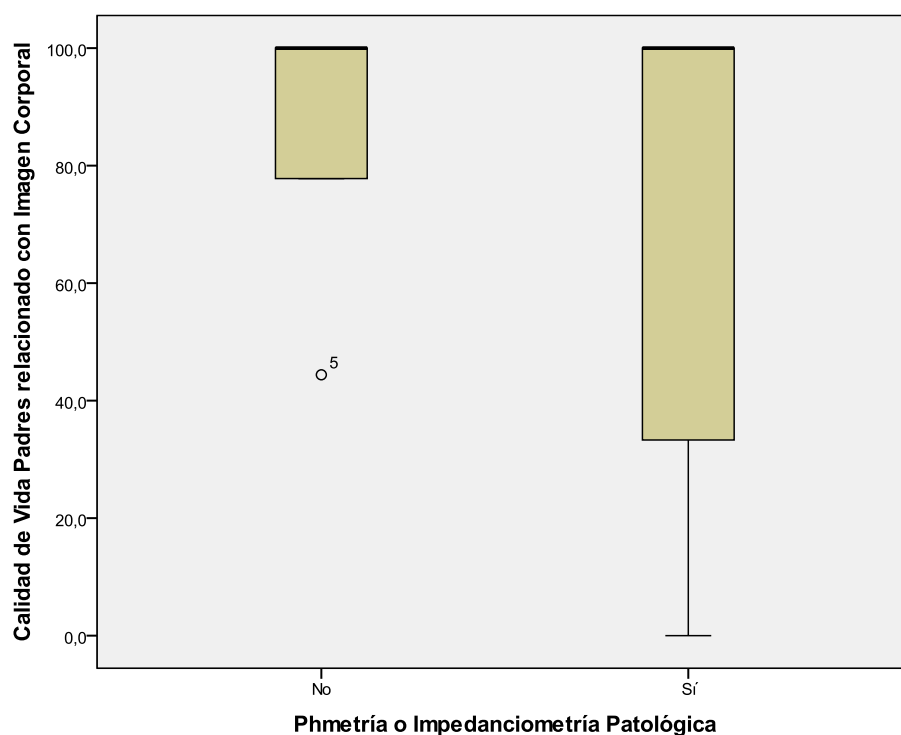


Figura 42. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Imagen corporal en Cuestionario de calidad de vida en padres.

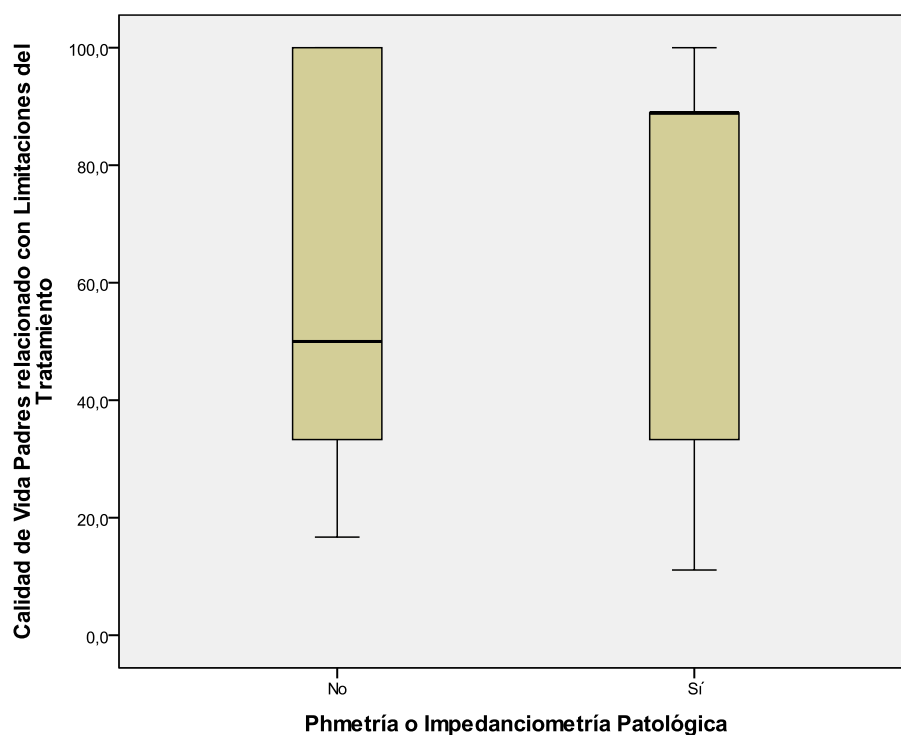


Figura 43. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Carga del tratamiento en Cuestionario de calidad de vida en padres.

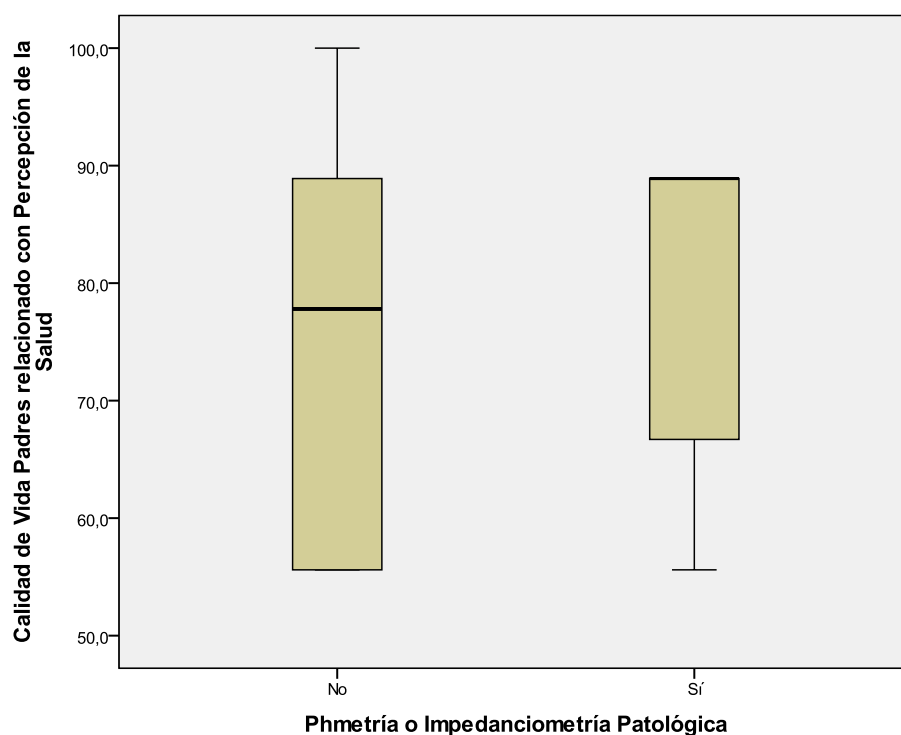


Figura 44. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Percepción de la salud en Cuestionario de calidad de vida en padres.

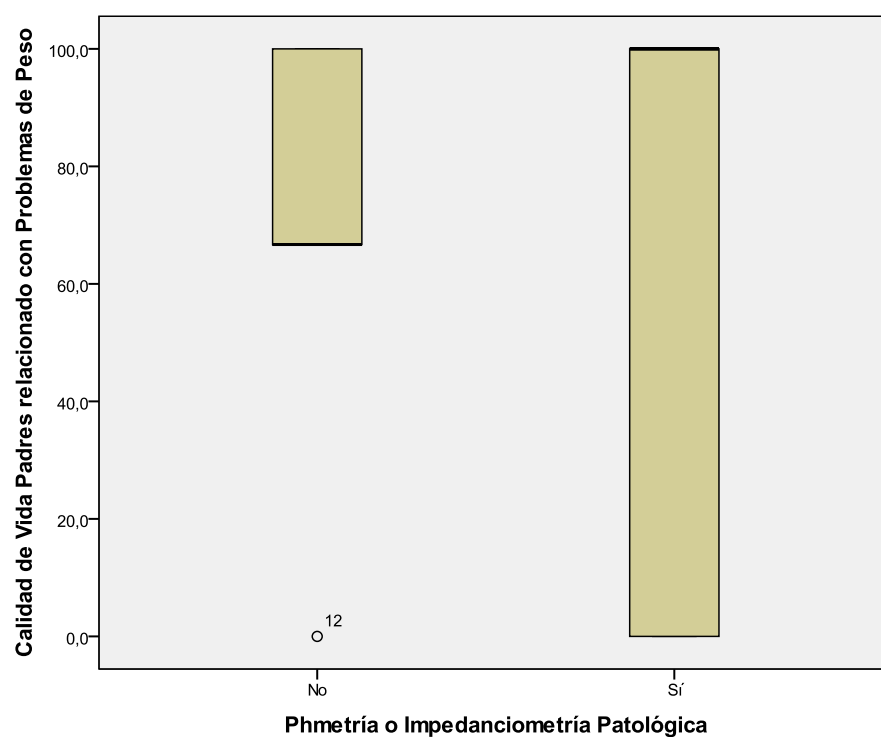


Figura 45. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Problemas de peso en Cuestionario de calidad de vida en padres.

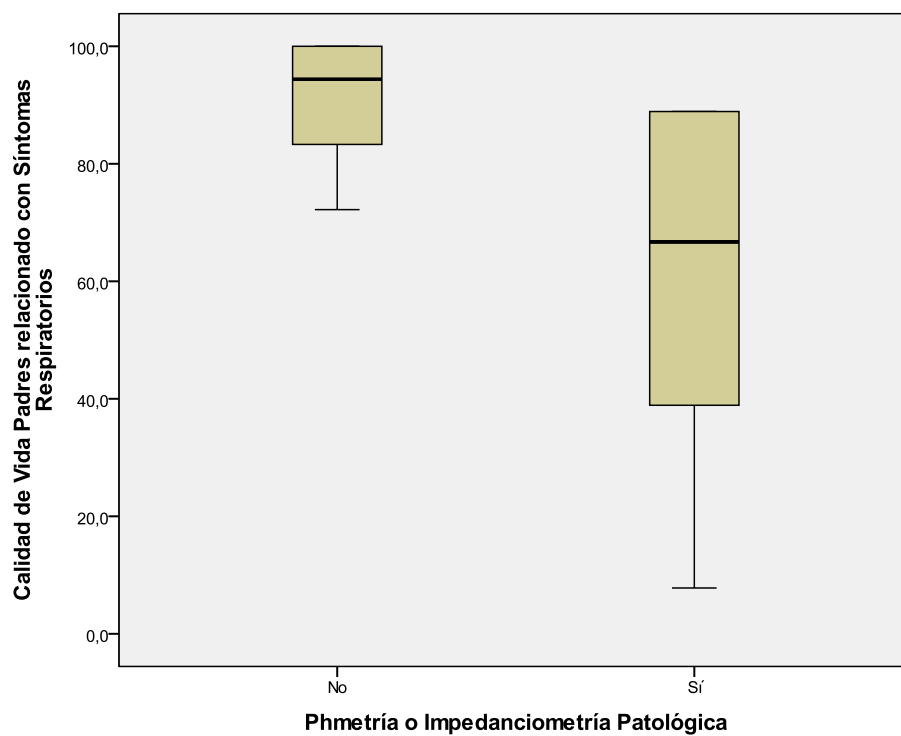


Figura 46. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Síntomas respiratorios en Cuestionario de calidad de vida en padres.

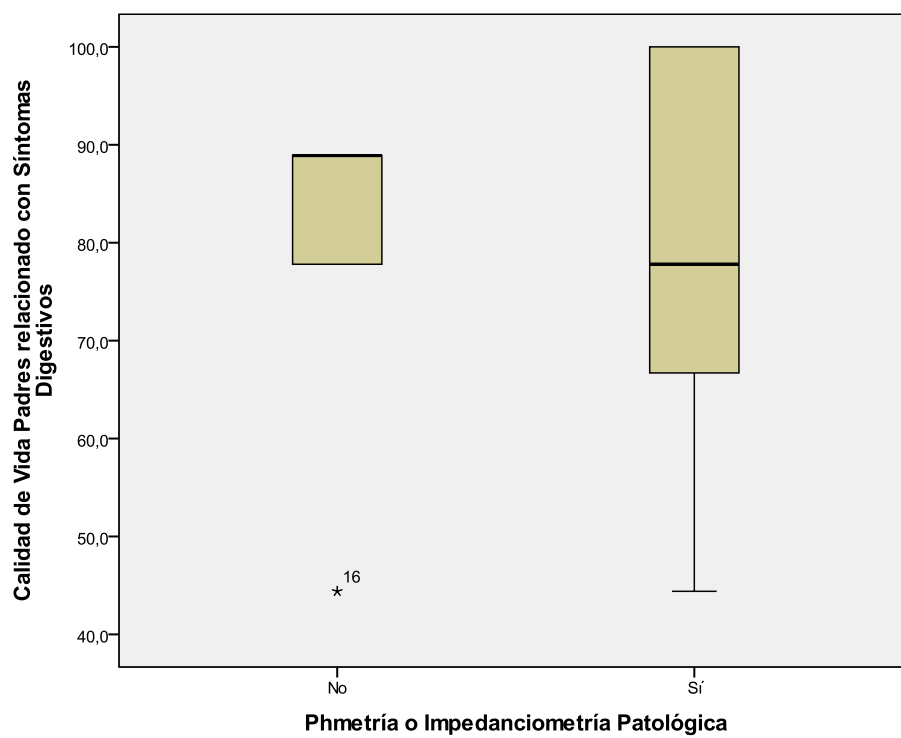


Figura 47. Diagrama cajas. Comparación ERGE según Síntomas digestivos en Cuestionario de calidad de vida en padres.

## 6. Validez y Fiabilidad de la pH-IIM

### 6.1 Fiabilidad o acuerdo entre pHmetría e impedanciometría

- **Acuerdo observado:** 85,7% (IC 95% 68,5 a 94,3).
- **Acuerdo esperado:** 70,7%.
- **Acuerdo real:** 15%.
- **Acuerdo potencial:** 0,293.
- **Índice kappa de Cohen:** 0,51 (IC 95% 0,10 a 0,93;  $p=0,007$ ).

### 6.2 Validez diagnóstica de la impedanciometría respecto a la pHmetría

- **Sensibilidad:** 60% (IC 95% 23,1 a 88,2).
- **Especificidad:** 91,3% (IC 95% 73,2 a 97,6).
- **Razón de verosimilitud para positivos:** 6,9 (IC 95% 1,5 a 31,1).
- **Razón de verosimilitud para negativos:** 0,4 (IC 95% 0,1 a 1,3).
- **Inverso de Razón de verosimilitud para negativos:** 2,3 (IC 95% 0,8 a 6,7).
- **Valor Predictivo Positivo:** 60,0% (IC 95% 23,1 a 88,2).
- **Valor Predictivo Negativo:** 91,3% (IC 95% 73,2 a 97,6).
- **Área bajo la curva ROC:** AUC = 0,76 (IC 95% 0,42 a 1,00),  $p=0,077$ .

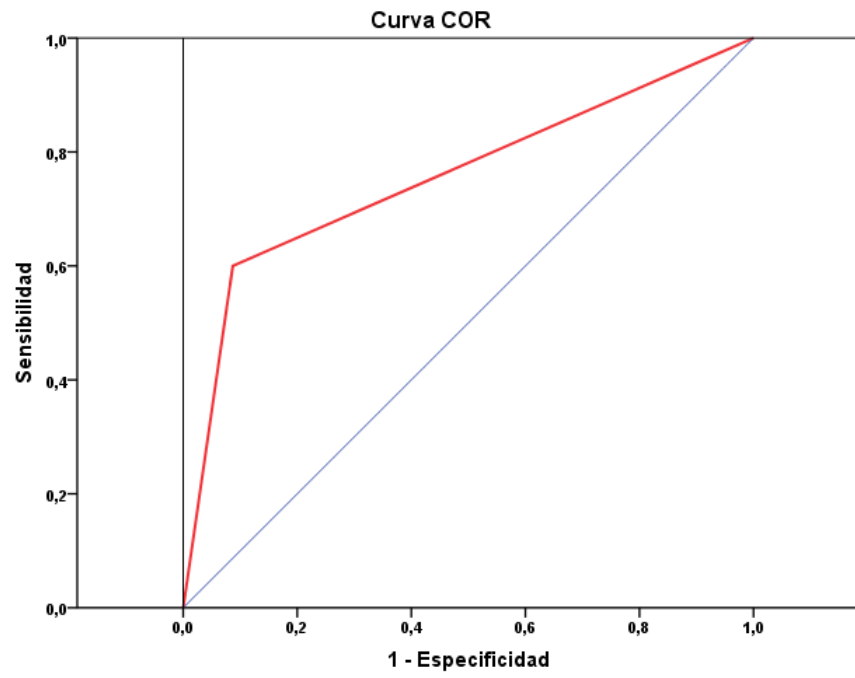


Figura 48. Curva ROC impedanciometría.

# DISCUSIÓN

---



En los últimos años, varios autores han empezado a reflexionar sobre el papel de la ERGE en patologías respiratorias crónicas, como la FQ. La incorporación de la pH-IIM en la práctica clínica ha permitido realizar diferentes estudios sobre el reflujo gastroesofágico y sus características.

En FQ, los trabajos se han realizado principalmente en adultos, y mediante pHmetría, siendo muy escasas las publicaciones que han llevado a cabo pH-IIM en niños con FQ.

Los trabajos en los que se diagnostica la ERGE mediante pH-IIM en niños con FQ publicados tienen menor o similar tamaño muestral, son seis estudios en total. El primero fue publicado en 2010 y analiza 24 pacientes <sup>(73)</sup>, otro realiza una revisión retrospectiva de 35 niños <sup>(81)</sup>, Doumit <sup>(70)</sup> tiene un tamaño muestral de 20, Caldaro <sup>(77)</sup> publica otro estudio realizado en 31 niños y Woodley <sup>(75)</sup> publica los resultados de 16 niños. El trabajo más reciente se publicó en 2015 por Dziekiewicz <sup>(78)</sup> con un tamaño muestral mayor que el resto, realizando pH-IIM a 44 niños con FQ.

Nuestro estudio pone de manifiesto una prevalencia del 25% de ERGE en niños con FQ diagnosticada por pH-IIM, idéntico al 25% de prevalencia que publica Palm <sup>(81)</sup>. El primer estudio que realizó pH-IIM en niños con FQ fue publicado por Blondeau <sup>(73)</sup> en 2010, analizando 24 pacientes, con una prevalencia de ERGE de 66%, mayor del 50% diagnosticado por Duomit <sup>(70)</sup> y similar al 54,8% de prevalencia publicado por Caldaro <sup>(77)</sup>. En la muestra de 16 niños con FQ evaluada por Woodley, 13 de los pacientes fueron diagnosticados de ERGE mediante la pH-IIM, siendo el objetivo de su estudio compararlo con la ERGE de 16 controles sin FQ. El trabajo más reciente, de 2015, y de mayor tamaño muestral, con 44 pH-IIM realizadas en niños con FQ, demuestra una prevalencia de ERGE en el 54,5% de los pacientes <sup>(78)</sup>.

Es posible que las diferencias de prevalencia de ERGE en FQ encontradas se deban a diferentes criterios para el diagnóstico de ERGE o a la selección de pacientes, como ocurre en el estudio de Palm <sup>(81)</sup>, quien realiza pH-IIM a niños con FQ con síntomas de ERGE o disminución de la función pulmonar.

Otra limitación en la comparación con los resultados de otros estudios es que se han empleado diferentes métodos de comprobación de la posición del catéter de impedanciometría. Dos de ellos utilizan control radiológico para colocar el catéter a nivel de la tercera vértebra por encima del diafragma <sup>(78), (70)</sup>, Caldaro emplea la fórmula de Strobel <sup>(77)</sup>, y Woodley <sup>(76)</sup>, Palm <sup>(81)</sup> y Blondeau <sup>(72)</sup> no detallan el método empleado.

En la mayoría de los trabajos realizados en niños con FQ, la selección de los pacientes se ha basado en los síntomas, realizando pH-IIM a pacientes con sospecha de ERGE, como publicaron Palm <sup>(81)</sup>, Blondeau <sup>(73)</sup>, Caldaro <sup>(77)</sup>, y Woodley <sup>(75)</sup>, lo que puede sobrestimar el efecto de la ERGE <sup>(81)</sup> y producir un sesgo de selección. Al igual que en este trabajo, Diziekiewicz <sup>(78)</sup> incluye a niños con FQ independientemente de la presencia de síntomas de reflujo, refiriéndose por tanto a la población pediátrica general con FQ. En la población del estudio de Caldaro <sup>(77)</sup> el 16% de los niños tenían síntomas típicos de reflujo gastroesofágico, siendo en nuestro estudio solo uno de los 28 pacientes. Los pacientes de esta muestra han sido diagnosticado de ERGE según estándares europeos de impedanciometría, en ausencia todos de síntomas típicos de reflujo, por lo que habrían quedado sin diagnosticar en caso de no haber realizado la pH-IIM. Estos resultados son concordantes con lo publicado por Diziekiewicz <sup>(78)</sup>, con similar criterios diagnósticos y metodología, donde el 31% de los pacientes tenían síntomas típicos de reflujo, aunque no identificaron ninguno durante la prueba, al igual que en esta muestra.

No ha sido objetivo de nuestro estudio evaluar el efecto del tratamiento antiácido en pacientes con ERGE asintomáticos, siendo relevante su realización en futuras investigaciones y mediante ensayos clínicos aleatorizados.

En nuestro estudio, el pH de los episodios de reflujo ha tenido la misma proporción de reflujos ácidos y débilmente ácidos, como publica Palm <sup>(81)</sup>, y a diferencia de lo publicado por Dziekiewicz <sup>(78)</sup>, que describe en su muestra predominio del reflujo ácido (75,6%) y Blondeau, con 62,7% de reflujos ácidos y 37% débilmente ácidos y Duomit <sup>(70)</sup>, que obtiene un 63% de reflujos ácidos, my similar al 65,2% de reflujos ácidos del trabajo de Caldaro <sup>(77)</sup>. Según los resultados de este estudio, proponer que en medios donde la pH-IIM no esté disponible se realice pHmetría aislada dejaría sin diagnosticar algunos casos. Sin embargo, es preciso remarcar que en algunos trabajos que han realizado pHmetría a sus pacientes con FQ, tenían tratamiento antiácido durante la prueba, como en el caso de Palm <sup>(81)</sup>. En su muestra diagnostican de ERGE al 37% de los niños con FQ mediante el sensor de pHmetría, menor que el 67% descrito por Blondeau <sup>(73)</sup>, probablemente debido al número de pacientes en tratamiento antiácido durante la prueba.

En nuestra muestra predomina el reflujo en posición levantado, a diferencia de Blondeau, con un predominio nocturno en supino <sup>(73)</sup>. En su muestra el 30% de los episodios de reflujo tienen alcance proximal, siendo en el trabajo de Duomit <sup>(70)</sup> todavía mayor, con un alcance proximal del 64%, y similar al 55,7% descrito por Woodley <sup>(75)</sup> y al 43,6% descrito por Dziekiewicz <sup>(78)</sup>, significativamente mayores que el 9,5% descrito en nuestros resultados. En el trabajo de Duomit es posible que el aumento de reflujos proximales se deba a que analiza principalmente lactantes, que fisiológicamente tienen más reflujo gastroesofágico, así como una posición en supino más frecuente que los niños más mayores con capacidad de bipedestación. Sin embargo, la influencia del reflujo proximal en la función pulmonar se ha postulado de forma teórica según su

fisiopatología, sin poder determinar relación causal con las microaspiraciones pulmonares.

La edad de los pacientes en otros estudios es un factor importante, ya que algunos de ellos incluyen principalmente a lactantes <sup>(70)</sup> cuya alimentación más frecuente es láctea y por tanto, básica, y en este trabajo la mediana de edad de los pacientes es mayor.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con ERGE según sexo, edad, genotipo F508del, número de exacerbaciones respiratorias, colonización por *Pseudomonas Aeruginosa* y parámetros de función pulmonar, tal y como ocurre en el estudio de Blondeau <sup>(73)</sup>. El pequeño tamaño muestral puede haber afectado a la potencia estadística.

La relación de la función pulmonar con la patología respiratoria ha sido analizada en otros estudios. Algunos trabajos han relacionado el declinar progresivo de la función pulmonar en FQ con la presencia de ERGE <sup>(71)</sup> o número de reflujos <sup>(81)</sup>, pero no se ha podido demostrar relación causal, dado su fisiopatología multifactorial. En este trabajo, a la vista de los resultados tampoco se puede establecer una clara relación. Los pacientes del estudio publicado por Palm <sup>(81)</sup> tienen una función pulmonar media de FEV1% 67%, siendo la mediana de FEV1% en nuestro estudio 88%. Tampoco Caldaro <sup>(77)</sup> ha podido establecer una relación entre el FEV1% en el grupo diagnosticado de ERGE comparado con el que no tiene ERGE.

Palm y col. concluyen en su muestra una asociación entre mayor número de episodios de reflujo gastroesofágico medidos en niños con FQ mediante pH-IIM y la colonización por *Pseudomonas Aeruginosa*, sin poder establecer relación causal <sup>(81)</sup>. Este hallazgo concuerda con lo publicado por van der Doef, en el que la ERGE se

asoció a más precoz colonización por *Pseudomonas Aeruginosa*, aunque sin diferencia en la prevalencia de la colonización a largo plazo<sup>(80)</sup>.

Uno de los factores que en varios estudios se ha asociado a peor calidad de vida es la “carga del tratamiento”, entendida como la limitación que supone dedicar varias horas al día a realizar los tratamientos nebulizados y fisioterapia respiratoria, así como a la toma de diferentes fármacos muchas veces a lo largo. En este estudio los factores que se han asociado a mejor calidad de vida para los adolescentes han sido imagen corporal, alimentación, limitación de rol y el peso, y el que ha obtenido puntuación más baja en calidad de vida significativamente ha sido la carga del tratamiento, seguido por los síntomas respiratorios. En los niños, han puntuado de forma similar en la mayoría de las dimensiones, salvo aislamiento social y problema de alimentación, que han obtenido puntuaciones significativamente más bajas. Los padres de los niños han otorgado mayor puntuación en calidad de vida a imagen corporal, percepción de la salud y capacidad física, y considerablemente menor a la carga del tratamiento. En el estudio publicado por Borawska-Kowalczyk<sup>(13)</sup>, los adolescentes otorgaron mayor puntuación a los dominios de síntomas respiratorios y digestivos y, menor a vitalidad, percepción de la salud y peso, y al igual que en esta muestra, a carga del tratamiento. Similar resultado en el cuestionario cumplimentado por los padres, que relacionan mejor calidad de vida a los síntomas respiratorios y digestivos y como en nuestro estudio, a capacidad física, y menor a la carga del tratamiento.

La sensibilidad de la impedanciometría en esta muestra ha sido 60%, y la especificidad 91,3%, similar a lo publicado por Rosen<sup>(56)</sup>, que establece una sensibilidad para la impedanciometría de 76,1%.

Es posible que las diferencias encontradas en este trabajo respecto a otros estudios sean únicas de este estudio y esta muestra, y no se puedan extrapolar a pacientes de otros medios. La población de los estudios publicados hasta la fecha es muy heterogénea en edad, criterios de selección, puntos de corte empleados en el diagnóstico de ERGE, y diferente metodología empleado, lo que dificulta la comparación y generalización de los resultados. Se une a la dificultad de comparar resultados entre los estudios la carencia de unos valores de referencia estandarizados en niños sanos.

La FQ es una enfermedad poco prevalente, y dado que la ERGE no es de las manifestaciones digestivas más frecuentes, con una prevalencia muy variable según los estudios, hace que sea una patología poco estudiada. Sin embargo, en los últimos años está aumentando la mediana de supervivencia de los pacientes con FQ, por lo que es previsible que aumente secundariamente la prevalencia de esta manifestación. La tendencia en los últimos años es optimizar no solo el tratamiento de los síntomas para una mayor supervivencia, sino mejorar la calidad de vida de los pacientes. Esto se ha demostrado por el aumento de las publicaciones cuyo objetivo es identificar los factores que se asocian a mayor calidad de vida.

En la muestra de este trabajo solo el 3,5% tenía síntomas típicos de ERGE, por lo que se puede extrapolar que la ERGE es asintomática en la gran mayoría de los pacientes, por lo que es necesario plantearse la necesidad de realización de pH-IIM a todos los niños con FQ.

El impacto del papel de la ERGE en los pacientes con FQ es todavía incierto. Es necesario, por tanto, fomentar la investigación en patologías poco prevalentes con el objetivo de caracterizar mejor sus diferentes manifestaciones en diferentes edades, como la ERGE en niños con FQ. Identificar los factores implicados en la calidad de

vida de estos pacientes permite dirigir los objetivos terapéuticos no solo a aumentar la supervivencia sino aumentar la calidad de vida de los mismos.

Este es el primer trabajo que analiza el RGE en niños mediante pH-IIM en España y el primero en la literatura en relacionarlo con la calidad de vida. Según los resultados de este estudio, los niños con FQ tienen una prevalencia de ERGE de 25%, con una mediana de episodios de reflujos por paciente de 16,50. Tienen similar proporción de reflujos ácidos y débilmente ácidos con alcance proximal en el 34% de los episodios de reflujo. Solo un paciente de los 28 tenía síntomas típicos de ERGE. No se han registrado síntomas relacionados con reflujo durante la prueba. No se ha encontrado relación estadísticamente significativa de la ERGE con características sociodemográficas, colonización microbiológica, exacerbaciones respiratorias, función pulmonar, dolor abdominal y desnutrición. Las dimensiones relacionadas con menor calidad de vida en niños con FQ son la carga del tratamiento, los síntomas respiratorios, el aislamiento social y los problemas de alimentación. Los padres de los niños con FQ identifican con menor calidad de vida la carga del tratamiento. No se han encontrado diferencias en las dimensiones del cuestionario de calidad de vida en los adolescentes diagnosticados de ERGE. Se ha encontrado una menor calidad de vida relacionada con aislamiento social y carga del tratamiento en los niños no diagnosticados de ERGE y en la calidad de vida relacionada con síntomas respiratorios referida por los padres de estos niños. La pH-IIM es una prueba con una sensibilidad de 60% (intervalo de confianza al 95%: 23,1 a 88,2) y especificidad de 91,3% (intervalo de confianza al 95%: 73,2 a 97,6) para el diagnóstico de ERGE en los niños con FQ.

# CONCLUSIONES

---



- Los pacientes con FQ presentan una prevalencia de ERGE del 25% diagnosticada mediante pH-IIM, siendo ésta mayor que en la población pediátrica.
- El reflujo gastroesofágico de los niños con FQ tiene igualdad de proporción de reflujo ácido y débilmente ácido con un alcance proximal en un tercio de los episodios de reflujo.
- La ERGE de los pacientes con FQ no se acompaña de síntomas típicos de reflujo.
- No se ha encontrado relación de la ERGE con características sociodemográficas de los pacientes, colonización microbiológica, exacerbaciones respiratorias, función pulmonar, dolor abdominal y desnutrición.
- Las dimensiones relacionadas con peor calidad de vida en niños con FQ son la “carga del tratamiento”, “síntomas respiratorios”, “aislamiento social” y “problemas de alimentación”. Los padres señalan con peor calidad de vida la dimensión “carga del tratamiento”.
- No se han encontrado diferencias significativas en los resultados de las dimensiones del cuestionario de calidad de vida según la ERGE en adolescentes.
- En niños no diagnosticados de ERGE se ha identificado peor calidad de vida relacionada con “aislamiento social” y “carga del tratamiento”.
- En los padres de niños sin ERGE se ha detectado peor calidad de vida relacionada con “síntomas respiratorios”.
- La pH-IIM es una prueba con una alta especificidad para el diagnóstico de ERGE en los niños con FQ.

# BIBLIOGRAFÍA

---

1. Federación Española contra la Fibrosis Quística. Libro Blanco de la Fibrosis Quística Valencia: Edición Federación Española contra la Fibrosis Quística; 2002.
2. Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD. Tratado de Fibrosis Quística. 1st ed. Madrid: Editorial Justim S.L; 2012.
3. Viviani L, Zolin A, Olesen HV, Mehta A. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2008-2009 Denmark: European Cystic Fibrosis Society; 2012.
4. Cystic Fibrosis Foundation.. Patient Registry. Annual Data Report Bethesda, Maryland; 2009.
5. García Hernández G, Antelo C, Maiz L, Giron R, Salcedo A, Martínez Gimeno A, et al. Patients with cystic fibrosis managed at the cystic fibrosis units of Madrid: cross-sectional study of 387 subjects. Med Clin (Barc). 2004 Mayo; 122(18): p. 698-700.
6. Cystic Fibrosis Centre at the Hospital for Sick Children in Toronto. Cystic Fibrosis Mutation Database. [Online]. [cited 2017 Enero 15. Available from: <http://www.genet.sickkids.on.ca/statisticpage.html>].
7. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. Chest. 2006. 2006; 130(5): p. 1441-7.
8. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griesse M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). Lancet Respir Med. 2014 Nov; 2(11): p. 902-10.
9. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 2015 Jul; 373(3): p. 220-31.
10. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006; 61: p. 627-35.
11. Henry B, Staab D, Prados C, Aussge P, de Ponth-brune S, Grosskoptf C, et al. How to measure quality of life in cystic fibrosis (CF) patients across countries and cultures: The Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ). Pediatr Pulmonol. 1998; 17: p. 392-3.
12. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Cruz I, Dorado A, Pérez-Ruiz E, et al. Validación de la versión española del cuestionario revisado de calidad de vida para fibrosis quística en adolescentes y adultos (CFQR 14+ Spain). Arch Bronconeumol. 2010; 46(4): p. 165-75.
13. Borawska-Kowalczyk U, Sands D. Determinants of health-related quality of life in polish patients with CF - adolescents' and parents' perspectives. Dev Period Med. 2015 Jan-Mar;

- 19(1): p. 127-36.
14. Bodnar R, Kadar L, Holics K, Ujhelyi R, Kovacs L, Bolbas K, et al. Factors influencing quality of life and disease severity in Hungarian children and young adults with cystic fibrosis. *Ital J Pediatr*. 2014 Jun; 2: p. 40-50.
  15. Palermo TM, Harrison D, Koh JL. Effect of disease-related pain on the health-related quality of life of children and adolescents with cystic fibrosis. *Clin J Pain*. 2006 Jul-Aug; 22(6): p. 532-7.
  16. Habib AR, Manji J, Wilcox PG, Javer AR, Buxton JA, Quon BS. A systematic review of factors associated with health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Mar; 12(3): p. 420-8.
  17. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007 Nov; 13(6): p. 529-36.
  18. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002 Dec; 36(6): p. 1374-82.
  19. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013 March; 12(2): p. 116–124.
  20. Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol*. 1995; 22: p. 513–21.
  21. Malbrunot-Wagner AC, Bridoux L, Nouisbaum JB, Riou C, Dirou A, Ginies JL, et al. Transient elastography and portal hypertension in pediatric patients with cystic fibrosis Transient elastography and cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011 Sep; 10(5): p. 338-42.
  22. Cañas T, Maciá A, Muñoz-Codoceo RA, Fontanilla T, González-Rios P, Miralles M, et al. Hepatic and Splenic Acoustic Radiation Force Impulse Shear Wave Velocity Elastography in Children with Liver Disease Associated with Cystic Fibrosis. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: p. 517369.
  23. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec; 15(2): p. CD000222.
  24. Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS. Gastro-oesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *BMJ*. 2015 Jan; 350: p. 7703.
  25. Serra Pueyo J. Update on gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 37(2): p. 73-82.
  26. Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a

- Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19(1): p. 95-105.
27. Martigne L, Delaage PH, Thomas-Delecourt F, Bonnelye G, Barthélémy P, Gottrand F. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nationwide cross-sectional observational study. *Eur J Pediatr.* 2012 Dec; 171(12): p. 1767-73.
28. Pacheco-Galván A, Hart SP, Morice AH. La relación entre el reflujo gastroesofágico y las enfermedades de la vía aérea: el paradigma del reflujo a vía aérea. *Arch Bronconeumol.* 2011;(47): p. 195-203.
29. Hom C, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013 Mar; 42(1): p. 71-91.
30. Armas Ramos H, Molina Arias M, Peña Quintana L, Eizaguirre Sexmilo I, Juste Ruiz M, Sánchez Ruiz F, et al. Current indications of esophageal pH-monitoring. *An Esp Pediatr.* 2002 Jan; 56(1): p. 49-56.
31. Vandenplas Y, Hauser B. An updated review on gastro-esophageal reflux in pediatrics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9(12): p. 1511-21.
32. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorezo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the NASPGHAN and the ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Oct; 49(4): p. 498-547.
33. Dehghani SM, Taghavi SA, Javaherizadeh H. Combined 24-hours esophageal pH monitoring and multichannel intraluminal impedance for comparison of gastroesophageal reflux in children with typical versus atypical symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol.* 2016 Jul-Sep; 53(3): p. 130-5.
34. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg.* 1969; 56: p. 912-4.
35. Tolín MM, Álvarez G, Sánchez C. Impedanciometría intraluminal multicanal esofágica: indicaciones y técnica. *An Pediatr Contin.* 2013; 11(2): p. 110-6.
36. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995 Oct; 21(3): p. 253-62.
37. Carlson DA, Pandolfino JE. Acid and nonacid reflux monitoring. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014 Mar; 43(1): p. 89-104.
38. Vandenplas Y, Loeb H. The interpretation of oesophageal pH monitoring data. *Eur J Pediatr.* 1990 Jun; 149(9): p. 598-602.

39. Bagucka B, Badriul H, Vandemaele K, Troch E, Vandenplas Y. Normal ranges of continuous pH monitoring in the proximal esophagus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Sep; 31(3): p. 244-7.
40. Davies AE, Sandhu BK. Diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child.* 1995 Jul; 73(1): p. 82-86.
41. Vandenplas Y, Lepoudre R, Helven R. Dependability of esophageal pH-monitoring data in infants on cutoff limits: the oscillatory index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990 Oct; 11(3): p. 304-9.
42. Vandenplas Y, Franckx-Goossens A, Pipeleers-Marichal M, Derde MP, Sacré-Smits L. Area under pH 4: advantages of a new parameter in the interpretation of esophageal pH monitoring data in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989 Jul; 9(1): p. 34-9.
43. Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM, Salvatore S, Vandeplas Y. ESPGHAN EURO-PIG Working Group. Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG standard protocol. *J. Pediatr. Gastroenterol.* 2012; 55: p. 230–234.
44. Safe M, Cho J, Krishnan U. Combined Multichannel Intraluminal Impedance and pH Measurement in Detecting Gastroesophageal Reflux Disease in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Nov; 63(5): p. 98-106.
45. Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics.* 2013 May; 131(5): p. 1684-95.
46. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *Neurogastroenterol Motil.* 1991; 3: p. 151-62.
47. Mousa HM, Rosen R, Woodley FW, Orsi M, Armas D, Faure C, et al. Esophageal impedance monitoring for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Feb; 52(2): p. 129-39.
48. Lee SH, Jang JY, Yoon IJ, Kim KM. Usefulness of multichannel intraluminal impedance-pH metry in children with suspected gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol.* 2008 Jul; 52(1): p. 9-15.
49. Shin MS. Esophageal pH and Combined Impedance-pH Monitoring in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014 Mar; 17(1): p. 13-22.
50. Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, Euler AR. Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr.* 1979 Jan; 94(1): p. 81-84.
51. Mutalib M, Sintusek P, Punpanich D, Thapar N, Lindley K. A new method to estimate catheter length for esophageal multichannel intraluminal impedance monitoring in

- children. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 May; 27(5): p. 728-33.
52. López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, del Carmen Macías M, Silny J, et al. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics.* 2006 Aug; 118(2): p. 299-308.
53. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, Poudoux P, Artigue F, Chaput U, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Nov; 22(10): p. 1011-21.
54. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol.* 2004 Jun; 99(6): p. 1037-43.
55. Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M, Silny J, Heimann G, et al. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: a comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 May; 34(5): p. 519-23.
56. Rosen R, Lord C, Nurko S. The sensitivity of multichannel intraluminal impedance and the pH probe in the evaluation of gastroesophageal reflux in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Feb; 4(2): p. 167-72.
57. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Reproducibility of multichannel intraluminal electrical impedance monitoring of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2005 Feb; 100(2): p. 265-9.
58. Hila A, Agrawal A, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance and pH esophageal testing compared to pH alone for diagnosing both acid and weakly acidic gastroesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Feb; 5(2): p. 172-7.
59. Dalby K, Nielsen RG, Markoew S, Kruse-Andersen S, Husby S. Reproducibility of 24-hour combined multiple intraluminal impedance (MII) and pH measurements in infants and children. Evaluation of a diagnostic procedure for gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2007 Sep; 52(9): p. 2159-65.
60. Pilic D, Höfs C, Weitmann S, Nöh F, Fröhlich T, Skopnik H, et al. Inter- and intraobserver agreement in 24-hour combined multiple intraluminal impedance and pH measurement in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Sep; 53(3): p. 255-9.
61. Armas H, Ferrer JP, Ortigosa L. Reflujo gastroesofágico en niños. In SEGHNPAEP. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología Pediátrica.* Madrid: Ergon; 2010. p. 161-170.
62. Gilger MA, Tolia V, Vandenplas Y, Youssef NN, Illueca M. Safety and tolerability of

- esomeprazole in children with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 May; 46(5): p. 524-33.
63. Omari T, Davidson G, Bondarov P, Nauclér E, Nilsson C, Lundborg P. Pharmacokinetics and Acid-suppressive Effects of Esomeprazole in Infants 1-24 Months Old With Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Jul; 60; Suppl 1:S2-8.
  64. Tolia V, Gilger MA, Barker PN, M. I. Healing of erosive esophagitis and improvement of symptoms of gastroesophageal reflux disease after esomeprazole treatment in children 12 to 36 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Nov; 51(5): p. 593-8.
  65. Brodzicki J, Trawiska M, Korzon M. Frequency, consequences and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux in children with cystic fibrosis. *Med Sci Monit.* 2002; 8(7): p. 529-537.
  66. Mousa HM, Woodley FW. Gastroesophageal reflux in cystic fibrosis: current understandings of mechanisms and management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012 Jun; 14(3): p. 226-35.
  67. Höhne S, Wachter R, Merkel N, Hesse V, Finke R. Function of oesophagus and gastro-oesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *Z Gastroenterol.* 2014 Apr; 52(4): p. 343-7.
  68. Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, Sifrim D. Mechanisms of Increased Gastroesophageal Reflux in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Sep; 107(9): p. 1346-53.
  69. Robinson NB, DiMango E. Prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and implications for lung disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Jul; 11(6): p. 964-8.
  70. Doumit M, Krishnan U, Jaffé A, Belessis Y. Acid and non-acid reflux during physiotherapy in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Feb; 47(2): p. 119-24.
  71. Navarro J, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Mastella G, et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from the ERCF. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur Respir J.* 2001; 18: p. 298–305.
  72. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Verleden G, Malfroot A, Vandenplas B, et al. Gastro-oesophageal reflux and aspiration of gastric contents in adult patients with cystic fibrosis. *Gut.* 2008; 57: p. 1049-55.
  73. Blondeau K, Pauwels A, Dupont LJ, Mertens V, Orel R, Brecelj J, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux and potential risk of gastric content aspiration in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50(2): p. 161-166.
  74. Pauwels A, Blondeau K, Mertens V, Farre R, Verbeke K, Dupont LJ, et al. Gastric emptying and different types of reflux in adult patients with cystic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther.*



2011; 34: p. 799–807.

75. Woodley FW, Machado RS, Hayes D, Di Lorenzo C, Kaul A, Skaggs B, et al. Children with cystic fibrosis have prolonged chemical clearance of acid reflux compared to symptomatic children without cystic fibrosis. *Dig Dis Sci*. 2014; 59(3): p. 623-30.
76. Woodley FW, Machado R, Di Lorenzo C, Mousa H. Chemical clearance in infants and children with Acid reflux in the physiologic range. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jun; 60(6): p. 783-6.
77. Caldaro T, Alghisi F, De Angelis P, Garganese MC, Rea F, Pizzoferrero M, et al. Cystic fibrosis: a surgical matter? *J Pediatr Surg*. 2014 May; 49(5): p. 753-8.
78. Dziekiewicz MA, Banaszkiewicz A, Urzykowska A, Lisowska A, Rachel M, Sands D, et al. Gastroesophageal Reflux Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 873: p. 1-7.
79. Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug; 22(8): p. CD003424.
80. van der Doef HP, Arets HG, Froeling SP, Westers P, Houwen RH. Gastric Acid Inhibition for Fat Malabsorption or Gastroesophageal Reflux Disease in Cystic Fibrosis: Longitudinal Effect on Bacterial Colonization and Pulmonary Function. *J Pediatr*. 2009; 155(5): p. 629-33.
81. Palm K, Sawicki G, Rosen R. The impact of reflux burden on *Pseudomonas* positivity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Jun; 47(6): p. 582-7.
82. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr*. ; 154(4): p. 514-520.
83. DiMango E, Walker P, Keating C, Berdella M, Robinson N, Langfelder-Schwind E, et al. Effect of esomeprazole versus placebo on pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2014; 14(21).
84. Boesch RP, Acton JD. Outcomes of fundoplication in children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2007; 42(8): p. 1341-1344.
85. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbegozo Madrid: Editorial Garsi; 1988.
86. Solar Boga A. Impedanciometría-fimetría esofágica. In Argüelles Martín F, García Novo MD, Pavón Belinchón P, Román Riechmann E, Silva García G, Sojo Aguirre A. *Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica aplicada de la SEGHP*. 1st ed.

Madrid: Ergon; 2011. p. 905-908.

87. SENPE's standardization group. Consensus on paediatric enteral nutrition access: a document approved by SENPE/SEGHNP/ANECIPN/SECP. *Nutr Hosp*. 2011 Jan-Feb; 26(1): p. 1-15.
88. Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol*. 2003; 28: p. 535–546.
89. Roca J, Sanchis J, Agustí Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values for a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1986 May-Jun; 22(3): p. 217-24.
90. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009 Dec; 155(6 Suppl): p. 73-93.
91. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, et al. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol*. 2006 Sep; 41(9): p. 901-8.
92. Wong DL, Hockenberry-Eaton M, Wilson D, Winkelstein ML, Schwartz P. Wong DL, Hockenberry-Eaton M, Wilson D, Winkelstein ML, Schwartz P. *Wong's Essentials of Pediatric Nursing*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2001.
93. García Hernández G, Antelo C, Maiz L, Girón RM, Salcedo A, Martínez Gimeno A, et al. Patients with cystic fibrosis managed at the cystic fibrosis units of Madrid: cross-sectional study of 387 subjects. *Med Clin (Barc)*. 2004 May; 122(18): p. 698-700.
94. Safe M, Cho J, Krishnan U. Combined Multichannel Intraluminal Impedance and pH Measurement in Detecting Gastroesophageal Reflux Disease in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Nov; 63(5): p. 98-106.



ANEXO 1: ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA

ANEXO 2: INFORMACIÓN PARA PADRES

ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO

ANEXO 4: HOJA INFORMATIVA DE PHMETRÍA-IIM, DIG-AX-037

ANEXO 5: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA CFQ-R

## ANEXO 1: ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA



### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D.ª Julia Asensio Antón, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador principal para que se realice el proyecto de investigación, código interno: **R-0050/14**, titulado: **"REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA MEDIANTE IMPEDANCIOMETRÍA: RELACIÓN CON CALIDAD DE VIDA Y CLÍNICA DIGESTIVA Y RESPIRATORIA"**, y considera que:

El Proyecto de Investigación se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, la Orden SAS/3470/2009 de 16 de diciembre y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.

La aprobación del proyecto de investigación incluye los siguientes documentos:

- Protocolo, versión 5 de 10/10/2014.
- Hoja de Información y asentimiento, modelo para niño de 12 a 17 años, versión 2 de 22.08.2014.
- Hoja de Información y consentimiento, modelo para padres o representantes legales, versión 2 de 22.08.2014.
- Ficha de recogida de datos, versión 2 de 22.08.2014

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el proyecto de investigación.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Por tanto, este Comité acepta que dicho proyecto de investigación, sea realizado en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús por la Dra. Josefa Martínez Gómez y Dra. Rosa Ana Muñoz Codoceo, Pediatras, Sección Gastroenterología y Nutrición, como investigadoras principales.

Lo que firmo en Madrid a 17 de octubre de 2014.

Fdo.: Julia Asensio Antón



Avda. Menéndez Pelayo, 65  
28009 MADRID  
Teléfono: 91 503 59 00  
Fax: 91 574 46 69

Página 1 de 3

## ANEXO 2: INFORMACIÓN PARA PADRES

### MODELO PARA NIÑO DE 12 A 17 AÑOS

#### INTRODUCCIÓN

Estás recibiendo tratamiento por parte de varios médicos de diferentes Servicios en nuestra Unidad de Fibrosis Quística debido a tu enfermedad. La fibrosis quística afecta a muchos aparatos del organismo y requiere gran cantidad de tratamientos que pueden afectar tu calidad de vida. En el sistema digestivo afecta a la absorción de nutrientes y al movimiento gastrointestinal. Se ha visto en varios estudios que los niños con fibrosis quística tienen mayor probabilidad de tener reflujo gastroesofágico (mayor paso de la comida desde el estómago al esófago), que pueden dar molestias y empeorar la función de los pulmones.

En esta Unidad estamos realizando un estudio para comprender mejor cómo es el reflujo gastroesofágico en los niños con fibrosis quística. También queremos relacionarlo con síntomas digestivos y respiratorios, y valorar la necesidad o no de tratamiento. Para diagnosticar el reflujo gastroesofágico estamos realizando una prueba llamada *phmetría-impedanciometría*. Consiste en la introducción por la nariz de una sonda que llega hasta el esófago y tenerla colocada durante 24 horas, en las que puedes realizar tu vida normal. Está conectada a un pequeño dispositivo que detecta episodios de reflujo y sus características. Una vez insertada, es habitual tener alguna molestia, pero no debería ser una prueba dolorosa. Al día siguiente se extrae en la Unidad de Pruebas Funcionales del servicio de digestivo y se analizan los datos.

También se analizarán los resultados de tus últimas pruebas complementarias (analíticas sanguíneas, espirometría, pruebas de imagen) solicitadas de forma habitual en la última revisión en la Unidad de Fibrosis Quística (anual, trimestral o consulta de incidencias). Por ello, esto no supone la realización de nuevas pruebas.

Además, para poder conocer cómo afecta el reflujo gastroesofágico a tu calidad de vida, es decir, a las molestias o limitaciones que te pueda ocasionar, te entregaremos un cuestionario para que rellenes sobre diferentes aspectos de tu actividad diaria.

#### RIESGOS Y BENEFICIOS ASOCIADOS AL DESARROLLO DEL ESTUDIO

- 1.- *Riesgos de la toma de muestra.* No hay tomas de muestras adicionales.
  - 2.- *Riesgos de la impedanciometría:* Son poco frecuentes, náuseas, vómitos, hipotensión,
-

aspiración (paso de contenido gástrico al sistema respiratorio), paso de la sonda al pulmón y neumonía. Se explican en un documento aparte, y para su realización es imprescindible la firma de un consentimiento informado específico. Es una técnica molesta.

2.- *Beneficios para el enfermo*: No anticipamos ningún beneficio de forma directa. Si con la impedanciometría se demuestra la presencia de reflujo gastroesofágico, se podría tratar para evitar empeoramiento de la función respiratoria.

3.- *Beneficios para la sociedad*: Estarás ayudando al conocimiento de la afectación en el sistema digestivo de la fibrosis quística, lo que permite poder ofrecer el tratamiento más actualizado y beneficioso a cada niño.

## INFORMACION ADICIONAL

1.- Se garantiza la confidencialidad, tanto de la recogida de muestras como en la obtención de los resultados, según la legislación sobre protección de datos vigente en España (Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999) y según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos), ratificada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013. Esto significa que no serás identificado a la hora de comunicar los resultados en publicaciones o reuniones científicas. Tu historia clínica permanecerá en el hospital sujeta a la normativa vigente.

2.- La participación es completamente voluntaria. Si no quieres participar no tienes por qué dar explicaciones. Si decides retirarte del estudio, los datos no serán utilizados para el análisis final. La no participación en el estudio no supondrá que recibas un tratamiento peor o diferente en ningún caso.

3.- No existe compensación económica por participar en el estudio.

4.- Serás convenientemente informado sobre cualquier novedad que pueda influir en tu interés por continuar en el estudio.

5.- Si tuvieses algún problema o duda debes contactar con: Dra. Muñoz Codoceo, (Servicio de Gastroenterología del Hospital Niño Jesús, Tlf. 915035900, ext. 478).

6.- Te sugerimos que conserves una copia de este documento.



## MODELO PARA PADRES o REPRESENTANTES LEGALES

### INTRODUCCIÓN

Su hijo/a está recibiendo tratamiento multidisciplinar en nuestra Unidad de Fibrosis Quística debido a su enfermedad.

La fibrosis quística es una enfermedad que afecta a muchos aparatos del organismo y requiere gran cantidad de tratamientos que afectan a la calidad de vida del paciente. En el sistema digestivo afecta a la digestión, absorción de nutrientes y al movimiento gastrointestinal. Se ha visto en varios estudios que los pacientes con fibrosis quística tienen mayor probabilidad de tener reflujo gastroesofágico que la población general, es decir, mayor paso del contenido alimentario del estómago al esófago, incluso a partes muy cercanas a la faringe que empeoran la calidad de vida del niño, y puede empeorar la afectación pulmonar de los pacientes.

En esta Unidad estamos realizando un estudio cuyo objetivo es describir la frecuencia, tipo y severidad del reflujo gastroesofágico en los niños con fibrosis quística. Así mismo, se pretende relacionarlo con síntomas digestivos y respiratorios, y valorar la necesidad o no de tratamiento. Para diagnosticar el reflujo gastroesofágico estamos realizando una prueba llamada phmetría-impedanciometría. Consiste en la introducción por la nariz de una sonda que llega hasta el esófago y que el paciente debe llevar durante 24 horas, en las que realiza su vida normal. Está conectada a un pequeño dispositivo que detecta episodios de reflujo y sus características. Una vez insertada, es posible tener molestias pero no debería ser una técnica dolorosa. Al día siguiente se extrae en la Unidad de Pruebas Funcionales del servicio de digestivo y se analizan los datos.

También se analizarán los resultados de las últimas pruebas complementarias (analíticas sanguíneas, espirometría, pruebas de imagen) solicitadas de forma habitual en la última revisión en la Unidad de Fibrosis Quística (anual, trimestral o consulta de incidencias). Por ello, esto no supone la realización de nuevas pruebas.

Para poder relacionar los resultados de las pruebas, así como de la impedanciometría con la calidad de vida del paciente, se entregará un cuestionario de calidad de vida, que deberán completar con diferentes aspectos de la dinámica diaria del paciente.

---



## RIESGOS Y BENEFICIOS ASOCIADOS AL DESARROLLO DEL ESTUDIO

1.- *Riesgos de la toma de muestra.* No hay tomas de muestras adicionales para este estudio.

2.- *Riesgos de la impedanciometría:* Son poco frecuentes, náuseas, vómitos, hipotensión, aspiración (paso de contenido gástrico al sistema respiratorio), paso de la sonda al pulmón y neumonía (infección del pulmón por la aspiración). Se explican detalladamente en un documento aparte, y para su realización es imprescindible la firma de un consentimiento informado específico de la prueba. Es una técnica molesta.

2.- *Beneficios para el enfermo:* No anticipamos ningún beneficio de forma directa. Si con la impedanciometría se demuestra la presencia de reflujo gastroesofágico y su relación con la patología respiratoria, se podría instaurar tratamiento adecuado, para evitar un mayor deterioro de la función respiratoria.

3.- *Beneficios para la sociedad:* El paciente, estará contribuyendo al conocimiento de la afectación en el sistema digestivo de la fibrosis quística, lo que permite poder ofrecer el tratamiento más actualizado y beneficioso a cada paciente de forma individualizada.

## INFORMACION ADICIONAL

1.- Se garantiza la confidencialidad, tanto de la recogida de muestras como en la obtención de los resultados, según la legislación sobre protección de datos vigente en España (Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999) y según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos), ratificada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013. Ningún participante en el estudio será identificado a la hora de comunicar los resultados en publicaciones o reuniones científicas. Su historia clínica permanecerá en el hospital sujeta a la normativa vigente.

---

### ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### MODELO PARA NIÑO DE 12 A 17 AÑOS

He leído la explicación sobre este procedimiento, se me ha dado la oportunidad de discutir y preguntar y todas mis preguntas han sido contestadas a mi completa satisfacción.

He comprendido que la realización de la phmetría-impedanciometría es una prueba molesta que tiene algunos riesgos (náuseas, vómitos, bajada de tensión, posible paso de la sonda o de restos de comida al pulmón e infección).

En función de los resultados, mis médicos ajustarán mi tratamiento antirreflujo (añadiendo medicación, o retirando la misma, teniendo también en cuenta mi situación individual). Por lo tanto doy mi consentimiento para participar en el estudio.

Nombre del niño:

Firma del niño

D.N.I. Fecha de la firma

Firma del médico responsable

D.N.I. Fecha de la firma

## MODELO PARA PADRES o REPRESENTANTES LEGALES

He leído la explicación sobre este procedimiento, se me ha dado la oportunidad de discutir y preguntar y todas mis preguntas han sido contestadas a mi completa satisfacción.

He comprendido que la realización de la phmetría-impedanciometría es una prueba molesta que tiene algunos riesgos (náuseas, vómitos, bajada de tensión, posible paso de la sonda o de restos de comida al pulmón e infección).

En función de los resultados, los médicos ajustarán su tratamiento antirreflujo (añadiendo medicación, o retirando la misma, teniendo también en cuenta cada situación individual). Por lo tanto doy mi consentimiento para que mi hijo/a participe en el estudio.

Nombre del paciente:

Firma del padre/madre/tutor

D.N.I. Fecha de la firma

Firma del médico responsable

D.N.I. Fecha de la firma

## ANEXO 4: HOJA INFORMATIVA DE PHMETRÍA-IIM, DIG-AX-037



### HOJA INFORMATIVA DE PH METRÍA/ IMPEDANCIOMETRÍA ESOFÁGICA

#### ¿En que consiste la prueba?

La pH metría/impedanciometría esofágica es una prueba diagnóstica que consiste en la medición y análisis de los episodios de reflujo gastroesofágico mediante el empleo de una sonda con receptores sensibles y un ordenador en el que se registran los resultados obtenidos.

#### Cómo se realiza el estudio

Ambos estudios se realizan en la Unidad de Pruebas Funcionales de Gastroenterología y Nutrición, de forma ambulatoria y no requieren ingreso, dependiendo de las circunstancias de cada paciente. Se coloca una sonda desde la nariz al interior del estómago. Durante el estudio el paciente permanece tumbado. Si colabora, se le pide que respire y trague con normalidad por la boca mientras el explorador introduce lentamente la sonda (con forma de goma o cable) por una fosa nasal; posteriormente se le solicita que comience a respirar por la nariz hasta que la sonda queda colocada. En el estudio no suelen emplearse sedantes ni anestésicos ya que pueden modificar el resultado del estudio.

#### Preparación para el estudio

En ambos estudios el paciente acudirá en ayunas de 6-8 horas, ni agua. Existen algunos fármacos que modifican la motilidad esofágica o la secreción ácida del estómago (procinéticos y antiácidos), por ello el paciente deberá indicar a su médico si realiza algún tipo de tratamiento antes de realizar el estudio.

#### Qué se siente durante el estudio

Después de la exploración el paciente puede notar leves molestias en la nariz/garganta que desaparecen en poco tiempo.

#### Riesgos del estudio

- ← Náuseas
- ← Vómitos
- ← Hipotensión
- ← Aspiración (o paso de contenido gástrico al sistema respiratorio)
- ← Neumonía (infección del pulmón) por aspiración
- ←

#### Contraindicaciones del estudio

Falta de preparación del paciente  
Fiebre y/o procesos intercurrentes

**Ante cualquier duda o anulación de la prueba contactar con tlf: 915035900 – Ext 478 en horario de 9-14 horas.**

Nombre	Hoja informativa de impedanciometría y PH metría esofágica	Código	DIG-AX-037
Aprobado	Jefe Servicio de Pediatría	Edición	A
Fecha	20/01/2012	Página	1 de 1

## ANEXO 5: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA CFQ-R



### Niños de 6 a 11 Años de Edad (Formato del Entrevistador)

CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED

Este cuestionario está hecho para el uso de un entrevistador. Por favor use este formato con niños pequeños. Para niños mayores que pueden leer y contestar las preguntas solos, como niños de 12 y 13 años de edad, use el cuestionario en el formato correspondiente.

Hay instrucciones para el entrevistador en cada sección de este cuestionario. Las instrucciones que usted debe seguir están subrayadas y en *italica*.

**Entrevistador:** *Por favor haga las siguientes preguntas.*

A. ¿Cuál es tu fecha de nacimiento?

Fecha          
Día Mes Año

B. ¿Eres del sexo?

☐ Masculino ☐ Femenino

C. Durante las dos semanas pasadas, ¿has estado de vacaciones o faltado a la escuela (colegio) por razones **no** relacionadas a tu salud?

☐ Sí ☐ No

D. ¿Cuál de las siguientes alternativas describe tu origen étnico? (por favor seleccione todas las que apliquen)

- ☐ Español
- ☐ Cubano(a)
- ☐ Puertorriqueño(a)
- ☐ Mexicano(a)
- ☐ Colombiano(a)
- ☐ Argentino(a)
- ☐ Venezolano(a)
- ☐ Nicaragüense(a)
- ☐ Salvadoreño(a)
- ☐ Ecuatoriano(a)
- ☐ Otro(a) (especifique) \_\_\_\_\_

E. ¿Cuál de las siguientes alternativas describe tu raza? (Por favor seleccione todas las que apliquen)

- ☐ Blanco
- ☐ Negro
- ☐ Mulato
- ☐ Indio (Procedente de la India)
- ☐ Asiático
- ☐ Magrebi
- ☐ Otro (especifique) \_\_\_\_\_

F. ¿En qué curso estás en la escuela (colegio)? (Si ya has acabado los estudios, ¿Qué curso completaste?)

- ☐ Educación infantil (jardín de infancia)
- ☐ 1º de primaria
- ☐ 2º de primaria
- ☐ 3º de primaria
- ☐ 4º de primaria
- ☐ 5º de primaria
- ☐ 6º de primaria
- ☐ No estás en la escuela

**Entrevistador:** *Por favor, lea las instrucciones del cuestionario al niño(a):*

“Estas preguntas son para niños(as) como tú que tienen fibrosis quística. Tus respuestas nos ayudarán a entender cómo te encuentras y cómo los tratamientos te ayudan. Contestar estas preguntas te beneficiará tanto a ti como a otros en el futuro.”

“Para cada una de las siguientes preguntas, selecciona una de las opciones en las tarjetas que te voy a mostrar.”

*Muestre la tarjeta naranja a el/la niño(a)*

“Mira esta tarjeta y lee conmigo lo que dice: muy cierto / mayormente cierto / algo cierto / nunca cierto (falso)”

“Esto es un ejemplo: Si te pregunto si es **muy cierto, mayormente cierto/ algo cierto/ nunca cierto** que los elefantes pueden volar, ¿cuál de las respuestas en la tarjetas escogerías?”

*Muestre la tarjeta azul a el/la niño(a)*

“Mira esta tarjeta y lee conmigo lo que dice: siempre / a menudo / a veces / nunca”

“Esto es un ejemplo: Si te puedes ir a la luna: **siempre, a menudo, a veces, o nunca**, ¿cuál de las respuestas en la tarjeta escogerías?”

*Muestre la tarjeta naranja al niño(a)*

“Ahora te voy a hacer varias preguntas sobre tu vida diaria.”

“Escucha las oraciones que te voy a leer. Escoge una respuesta de las siguientes opciones: **muy cierto, mayormente cierto, algo cierto o nunca cierto.**”

*Por favor marque el cuadrado que indique la respuesta del niño(a).*

	Muy Cierto	Mayormente Cierto	Algo Cierto	Nunca Cierto
“Durante las dos semanas pasadas:”				
1. Pudiste caminar tan rápido como los demás .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Pudiste subir escaleras tan rápido como los demás .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Pudiste correr, saltar y escalar como quisiste .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Pudiste correr tan rápido y tan lejos como los demás .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pudiste participar en deportes que te gustan (béisbol, fútbol, baile, baloncesto, natación, etc.) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Tuviste dificultad al cargar o levantar objetos pesados como tus libros, tu mochila escolar, o una bolsa .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Entrevistador(a): Muestre la tarjeta azul a el/la niño(a).Marque el cuadrado que indique la respuesta de el/la niño(a).

“Y durante las dos semanas pasadas, con qué frecuencia:”	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
7. Te sentiste cansado(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Te sentiste enfadado.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Estuviste de mal humor .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Te sentiste preocupado(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Te sentiste triste .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Tuviste dificultad en dormirte .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Tuviste malos sueños o pesadillas .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Te sentiste bien contigo mismo(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Te costó trabajo comer .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Tuviste que dejar de hacer actividades divertidas para hacer tus tratamientos .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Te obligaron a comer .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Entrevistador(a): Presente la tarjeta naranja a el/la niño(a).*“Escucha las frases que te voy a leer. Escoge una respuesta de las siguientes opciones: muy cierto, mayormente cierto, algo cierto o falso.”*Por favor marque el cuadrado que indique la respuesta del niño(a).

“Durante las dos semanas pasadas:”	Muy Cierto	Mayorme nte Cierto	Algo Cierto	Nunca Cierto
18. Pudiste hacer todos tus tratamientos .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Disfrutaste con la comida.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Te reuniste con frecuencia con tus amigos .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Te quedaste en casa más de lo que hubieses querido.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Te sentiste cómodo (a) pasando tiempo fuera de casa (en casa de amigos, familiares u otro sitio) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



"Durante las dos semanas pasadas:"	Muy Cierto	Mayorme nte Cierto	Algo Cierto	Nunca Cierto
23. Te sentiste excluido(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Invitaste amigos(as) a tu casa a menudo .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Pensaste que otros niños(as) se burlaron de ti .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Te sentiste cómodo hablando de tu enfermedad con otros (tus amigos, profesores) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Pensaste que eras muy bajo(a) de estatura .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Pensaste que estabas muy delgado(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Pensaste que eras físicamente diferente a otros de tu misma edad .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Te molestó hacer tus tratamientos .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Entrevistador: Muestre la tarjeta azul de nuevo.

Por favor marque el cuadrado que indique la respuesta del niño(a).

"Y durante las dos semanas pasadas, indica con qué frecuencia:"	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
31. Tosiste durante el día .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Te despertaste durante la noche porque estabas tosiendo .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Escupiste (expectoraste) mucosidad .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Tuviste dificultad para respirar .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Te dolió la barriga .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor asegúrate que contestaste todas las preguntas.

**¡GRACIAS POR TU COOPERACION!**



“Estas preguntas son para niños como tú que tienen fibrosis quística. Tus respuestas nos ayudarán a entender cómo te encuentras y como los tratamientos te ayudan. Contestar estas preguntas te beneficiará tanto a ti como a otros en el futuro.”

Por favor contesta todas las preguntas. ¡No hay respuestas correctas ni incorrectas! Si no estás seguro como contestar, escoge la alternativa que se parezca a tu situación.

*Por favor llena la información o marca el cuadrado que indique tu respuesta.*

A. ¿Cuál es tu fecha de nacimiento?

Fecha 

--	--	--	--	--	--	--	--

  
Día Mes Año

B. ¿Eres del sexo?

☐ Masculino ☐ Femenino

C. Durante las dos semanas pasadas, ¿has estado de vacaciones o faltado a la escuela (colegio) por razones no relacionadas a tu salud?

☐ Sí ☐ No

D. ¿Cuál de las siguientes alternativas describe tu origen étnico (por favor seleccione todas las que apliquen)

- ☐ Español  
☐ Cubano(a)  
☐ Puertorriqueño(a)  
☐ Mexicano(a)  
☐ Colombiano(a)  
☐ Argentino(a)  
☐ Venezolano(a)  
☐ Nicaragüense(a)  
☐ Salvadoreño(a)  
☐ Ecuatoriano(a)  
☐ Otro(a) (especifique) \_\_\_\_\_

E. ¿Cuál de las siguientes alternativas describe tu raza? (Por favor seleccione todas las que apliquen)

- ☐ Blanco  
☐ Negro  
☐ Mulato  
☐ Indio (Procedente de la India)  
☐ Asiático  
☐ Magrebi  
☐ Otro (especifique) \_\_\_\_\_

F. ¿En qué curso estás en la escuela (colegio)? (Si ya has acabado los estudios, ¿Qué curso completaste?)

- ☐ 5° de primaria  
☐ 6° de primaria  
☐ 1° de educación secundaria obligatoria  
☐ 2° de educación secundaria obligatoria  
☐ No estás en la escuela

*Por favor marca el cuadrado que indique tu respuesta.*

**En las dos semanas pasadas:**

	Muy Cierto	Mayormente Cierto	Algo Cierto	Nunca Cierto
1. Pudiste caminar tan rápido como los demás .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Pudiste subir escaleras tan rápido como los demás .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Pudiste correr, saltar y escalar como quisiste .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Pudiste correr tan rápido y tan lejos como los demás .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pudiste participar en deportes que te gustan (béisbol, fútbol, baile, baloncesto, natación, etc.) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Tuviste dificultad cargando o levantando objetos pesados como tus libros, tu mochila, o una bolsa.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Por favor marca el cuadrado que indique tu respuesta.*

**Y en las dos semanas pasadas, indica con qué frecuencia:**

	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
7. Te sentiste cansado(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Te sentiste enojado(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Estuviste de mal humor .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Te sentiste preocupado(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Te sentiste triste .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Tuviste dificultad en dormirte .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Tuviste malos sueños o pesadillas .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Te sentiste bien con tigo mismo(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Te costó trabajo comer .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Por favor marca el cuadrado que indique tu respuesta.*

Y en las dos semanas pasadas, indica con qué frecuencia:

	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
16. Tuviste que dejar hacer actividades divertidas para hacer tus tratamientos .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17. Te tuvieron que obligar a comer .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

*Por favor marca el cuadrado que indique tu respuesta.*

Durante las dos semanas pasadas:

	Muy Cierto	Mayormente Cierto	Algo Cierto	Nunca Cierto
18. Pudiste hacer todos tus tratamientos .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Disfrutaste con la comida.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Te reuniste a menudo con tus amigos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Te quedaste en casa más de lo que hubieses querido.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Te sentiste cómodo(a) estando fuera de casa (en casa de amigos, familiares ú otro sitio).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Te sentiste excluido(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Invitaste amigos(as) a tu casa con frecuencia.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Pensaste que otros niños(as) se burlaron de ti .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Te sentiste cómodo hablando de tu enfermedad con otros (tus amigos, profesores) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Pensaste que eras muy bajo(a) de estatura.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Pensaste que estabas muy delgado(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Pensaste que eras físicamente diferente a otros de tu misma edad.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Niños de 12 a 13 Años de Edad (Reporte Independiente)  
CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED

Durante las dos semanas pasadas:

	Muy Cierto	Mayormente Cierto	Algo Cierto	Nunca Cierto
30. Te molestó hacer tus tratamientos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Por favor marca el cuadrado que indique tu respuesta.*

Y durante las dos semanas pasadas, indica con qué frecuencia:

	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
--	---------	----------	---------	-------

31. Tosiste durante el día .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Te despertaste durante la noche porque estabas tosiendo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Escupiste (expectoraste) mucosidad .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Tuviste dificultad para respirar .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Te dolió la barriga.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Por favor asegúrate que todas las preguntas han sido contestadas.*

***¡GRACIAS POR TU COOPERACION!***



Entender el impacto de su enfermedad y tratamientos en su vida diaria puede ayudar a los médicos a controlar su salud y ajustar sus tratamientos apropiadamente de ser necesario. Por esta razón, este cuestionario fue específicamente desarrollado para personas que padecen de fibrosis quística. Gracias por completar este cuestionario.

**Instrucciones:** Las siguientes preguntas son acerca de su estado de salud actual, tal cuál usted lo percibe. Esta información nos ayudará a entender como se siente usted diariamente. Por favor conteste todas las preguntas. ¡No hay respuestas correctas ni incorrectas! Si no sabe que contestar, seleccione la alternativa que más se parezca a su situación.

### Sección I. Datos Demográficos

Por favor conteste o seleccione la contestación correspondiente a siguientes preguntas.

A. ¿Fecha de nacimiento?

Fecha 

Día			Mes			Año			

B. Sexo?

☐ Masculino ☐ Femenino

C. En las últimas dos semanas, ¿ha estado de vacaciones o faltado a la escuela (colegio) o trabajo por razones no relacionadas a su salud?

☐ Sí ☐ No

D. Estado Civil

- ☐ Soltero / nunca casado(a)  
☐ Casado(a)  
☐ Viudo(a)  
☐ Divorciado(a)  
☐ Separado(a)  
☐ Casado(a) de nuevo  
☐ Con un compañero(a)

E. ¿Cuál de las siguientes alternativas describe mejor su origen étnico? (por favor seleccione todas las que apliquen)

- ☐ Español  
☐ Cubano(a)  
☐ Mexicano(a)  
☐ Colombiano(a)  
☐ Argentino(a)  
☐ Salvadoreño(a)  
☐ Nicaragüense  
☐ Venezolano(a)  
☐ Ecuatoriano (a)  
☐ Otro(a) (especifique) \_\_\_\_\_  
☐ Puertorriqueño(a)

F. ¿Cuál de las siguientes alternativas describe su raza? (Por favor seleccione todas las que apliquen)

- ☐ Blanco  
☐ Negro  
☐ Mulato  
☐ Indio  
☐ Asiático  
☐ Magrebi  
☐ Otro (especifique) \_\_\_\_\_

G. Nivel de educación

- ☐ Algo de educación básica (Educación General Básica, Educación Primaria o menos)  
☐ Educación secundaria obligatoria (o Bachillerato)  
☐ Algo de universidad  
☐ Título de universidad  
☐ Formación Profesional

H. ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor su nivel de estudios o a qué se dedica?

- ☐ Asiste a la escuela / colegio fuera del hogar  
☐ Estudia en casa (formación a distancia)  
☐ Busca trabajo  
☐ Trabaja a tiempo completo o parcial (en el hogar o fuera de éste)  
☐ Ama de casa a tiempo completo  
☐ No estudia o trabaja debido a su estado de salud  
☐ No trabaja por otras razones



## Sección II. Calidad de Vida

*Por favor marque la alternativa correspondiente a su contestación.*

*Durante las últimas dos semanas, cuanta dificultad ha tenido:*

	Mucha dificultad	Alguna dificultad	Un poco de dificultad	Ninguna dificultad
1. Participando en actividades extenuantes como correr o practicar algún deporte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Caminando tan rápido como los demás .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Cargando o levantando cosas pesadas como libros o mochilas .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Subiendo escaleras .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Subiendo escaleras tan rápido como los demás .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Y en las últimas dos semanas, indique con qué frecuencia:*

	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
6. Se sintió bien .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Se sintió preocupado(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Se sintió inútil .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Se sintió cansado(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Se sintió con mucha energía .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Se sintió agotado(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Se sintió triste .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Por favor rodee con un círculo el número correspondiente a su respuesta. Por favor escoja una sola respuesta para cada pregunta.*

*Pensando en su estado de salud en las últimas dos semanas:*

13. ¿Hasta que punto tiene dificultad al caminar?
  1. Pudo caminar por mucho tiempo sin cansarse
  2. Pudo caminar por mucho tiempo pero se cansa
  3. No pudo caminar por mucho tiempo porque se cansa rápidamente
  4. Evita caminar cuando le es posible porque se cansa mucho
14. ¿Cómo se siente con respecto al comer?
  1. Sólo pensar en comida le causa malestar
  2. No disfruta al comer
  3. Algunas veces disfruta al comer
  4. Siempre disfruta al comer
15. ¿Hasta qué punto los tratamientos le hacen su vida diaria más difícil?
  1. Nada en lo absoluto
  2. Un poco
  3. Moderadamente
  4. Mucho



# Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante)

## CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE - REVISED

16. ¿Cuánto tiempo le dedica cada día a sus tratamientos?

1. mucho tiempo
2. algo
3. poco
4. casi nada

17. ¿Qué grado de dificultad le supone a usted hacer los tratamientos (incluyendo medicamentos) cada día?

1. Nada en lo absoluto
2. Un poco
3. Moderadamente
4. Mucho

18. ¿Cómo piensa que está su salud en este momento?

1. Excelente
2. Buena
3. Más a menos
4. Mala

*Por favor marque la alternativa correspondiente a su contestación.*

*Pensando en su salud durante las últimas dos semanas, indique cómo de verdaderas o falsas son las siguientes frases.*

	Muy cierto	Mayormente cierto	Mayormente falso	Muy falso
19. Tengo dificultad en recuperarme después de hacer esfuerzos físicos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Tengo que limitar mis actividades físicas como correr o practicar deportes .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Tengo que obligarme a comer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Tengo que quedarme en casa más de lo que quisiera .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Me siento cómodo hablando sobre mi enfermedad con otros.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Pienso que estoy muy delgado(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Pienso que me veo diferente en comparación con otros(as) de mi edad.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Me siento mal con respecto a mi apariencia física.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. La gente teme a contagiarse de mí.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Me reúno con mis amigos a menudo .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Pienso que mi tos molesta a los demás .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Me siento cómodo(a) saliendo por la noche .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Me siento solo a menudo .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Me siento(a) saludable.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Me resulta difícil hacer planes para el futuro (por ejemplo, ir a la universidad, matrimonio, etc.).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Llevo una vida normal.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>





### Sección III. Escuela, Trabajo, Actividades Diarias

Por favor seleccione el número o la alternativa correspondiente a su contestación.

35. ¿Durante las dos últimas semanas, hasta qué punto tuvo dificultad para mantenerse al día en su trabajo escolar, profesional, o en otras actividades diarias?
1. No ha tenido dificultad en mantenerse al día
  2. Ha podido mantenerse al día aunque se le ha hecho difícil
  3. Se ha atrasado
  4. No ha podido hacer estas actividades en absoluto.
36. ¿Durante las últimas dos semanas, con qué frecuencia estuvo ausente de la escuela, trabajo, o no pudo completar sus actividades diarias por culpa de su enfermedad o sus tratamientos?
- ☐ Siempre ☐ Con frecuencia ☐ Algunas veces ☐ Nunca
37. ¿Con qué frecuencia le impide a usted la fibrosis quística alcanzar sus metas en los estudios, en el trabajo o respecto a otros objetivos personales?
- ☐ Siempre ☐ Con frecuencia ☐ Algunas veces ☐ Nunca
38. ¿Con qué frecuencia le impide la fibrosis quística salir de su casa para hacer actividades cotidianas como, por ejemplo, ir de compras o ir al banco?
- ☐ Siempre ☐ Con frecuencia ☐ Algunas veces ☐ Nunca

### Sección IV. Dificultades con los Síntomas

Por favor seleccione la alternativa correspondiente

Durante las últimas dos semanas:

- |   | Bastante                 | Algo                     | Poco                     | Nunca                    |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 39. Ha tenido dificultad para aumentar de peso..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 40. Ha estado congestionado(a).....                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 41. Ha tosido durante el día.....                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 42. Ha tenido que expectorar mucosidad.....         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Pase a la pregunta 44

43. Su mucosidad ha sido mayormente:

- ☐ Transparente ☐ Transparente a amarilla ☐ Amarillosa-verdosa ☐ Verde con muestras de sangre ☐ No sé

Indique con qué frecuencia en las últimas dos semanas:

- |   | Siempre                  | A menudo                 | A veces                  | Nunca                    |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 45. Ha tenido dificultad al respirar.....                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 46. Se ha despertado durante la noche porque estaba tosiendo..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 47. Ha tenido problemas de gases (flatulencia).....               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 48. Ha tenido diarrea.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 49. Ha tenido dolor abdominal.....                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 50. Ha tenido falta de apetito.....                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Por favor asegúrese que todas las preguntas han sido contestadas.

**¡GRACIAS POR SU COOPERACION!**





## Padres / Encargados del Niño (Niños de 6 a 13 Años de Edad)

CYSITC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED

Entender el impacto de la enfermedad de su niño(a) y los tratamientos en la vida diaria de él (ella) puede ayudar a su equipo de asistencia médica a mantenerse al tanto de su salud y ajustar sus tratamientos. Por esta razón, este cuestionario fue específicamente desarrollado para padres de niños(as) que padecen de fibrosis quística. Gracias por completar este cuestionario.

**Instrucciones:** Las preguntas a continuación son acerca del estado de salud actual de su niño(a), según él (ella) lo perciben. Esta información nos permitirá comprender mejor como él (ella) se siente diariamente.  
Por favor conteste todas las preguntas. ¡No hay respuestas correctas ni incorrectas! Si no sabe que contestar, escoja la respuesta que más se parezca a la situación de su niño(a).

### Sección I. Datos Demográficos

Por favor conteste o seleccione la contestación correspondiente a las siguientes preguntas

Fecha 

--	--	--	--	--	--

  
Mes      Día      Año

Fecha 

--	--	--	--	--	--

  
Mes      Día      Año

B. ¿Cuál es su relación con él (la) niño(a)?

- ☐ Madre
- ☐ Padre
- ☐ Abuela
- ☐ Abuelo
- ☐ Otro familiar
- ☐ Madre adoptiva
- ☐ Padre adoptivo
- ☐ Otro (especifique) \_\_\_\_\_

F. ¿Cuál de las siguientes alternativas describe su raza? (Por favor seleccione todas las que apliquen)

- ☐ Blanco
- ☐ Negro
- ☐ Mulato
- ☐ Indio (procedente de la India)
- ☐ Asiático
- ☐ Magrebi
- ☐ Otro (especifique) \_\_\_\_\_

C. ¿Cuál de las siguientes alternativa describe mejor su origen étnico? (por favor seleccione todas las que apliquen)

- ☐ Español
- ☐ Cubano(a)
- ☐ Puertorriqueño(a)
- ☐ Mexicano(a)
- ☐ Colombiano(a)
- ☐ Argentino(a)
- ☐ Salvadoreño(a)
- ☐ Nicaragüense
- ☐ Venezolano(a)
- ☐ Ecuatoriano(a)
- ☐ Otro(a) (especifique) \_\_\_\_\_

G. Estado Civil

- ☐ Soltero / nunca casado(a)
- ☐ Casado(a)
- ☐ Viudo(a)
- ☐ Divorciado(a)
- ☐ Separado(a)
- ☐ Casado(a) de nuevo
- ☐ Con un compañero(a)

D. Durante las dos semanas pasadas, ¿ha estado su niño(a) de vacaciones o faltado a la escuela (colegio) por razones NO relacionadas a su salud?

- ☐ Sí      ☐ No

H. ¿Cuál es el nivel de educación más alto que usted ha completado?

- ☐ Algo de educación básica (Educación General Básica, Educación Primaria o menos)
- ☐ Educación secundaria (o Bachillerato)
- ☐ Algo de universidad
- ☐ Título de universidad
- ☐ Formación Profesional

## Sección II. Calidad de Vida

Por favor indique como su niño(a) se ha sentido durante las dos semanas pasadas marcando el cuadrado correspondiente.

Cuanta dificultad ha tenido su niño(a):	Mucha dificultad	Alguna dificultad	Un poco de dificultad	Ninguna dificultad
1. Participando en actividades extenuantes como correr o practicar algún deporte ..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Caminando tan rápido como los demás.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Subiendo escaleras tan rápido como los demás .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Cargando o levantando cosas pesadas como libros o una mochila .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Subiendo muchos escalones.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor marque el cuadrado que indique su respuesta.

Durante las dos semanas pasadas, indique con qué frecuencia su niño(a):	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
6. Pareció estar contento(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Pareció estar preocupado(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Pareció estar cansado(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Pareció estar de mal humor.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Pareció estar bien.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Pareció estar gruñón(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Pareció tener mucha energía.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Estuvo ausente o llegó tarde a la escuela o a otra actividad por culpa de su enfermedad o tratamientos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor circule el número correspondiente a su respuesta. Por favor seleccione una sola respuesta para cada pregunta.

Con respecto al estado de salud de su niño(a) durante las dos semanas pasadas, indique:

14. ¿ En que medida participó su niño(a) en deportes en la escuela, incluyendo durante el recreo y la clase de educación física?
1. No ha participado en deportes en la escuela
  2. Ha participado menos de lo usual en deportes en la escuela
  3. Ha participado igual que siempre pero con alguna dificultad
  4. Ha podido participar en deportes sin ninguna dificultad
15. ¿Qué dificultad tiene su hijo para caminar?
1. Puede caminar mucho tiempo sin cansarse
  2. Puede caminar mucho tiempo pero se cansa
  3. No puede caminar mucho por que él (ella) se cansa rápidamente
  4. Evita caminar siempre que puede, por que le cansa mucho

Por favor marque el cuadrado que indique su respuesta a estas preguntas.

Con respecto al estado de salud de su niño(a) durante las dos semanas pasadas, indique cómo de verdaderas o falsas son las siguientes frases para su niño(a):

	Muy cierto	Mayormente cierto	Mayormente falso	Muy falso
16. Mi niño(a) tiene dificultad en recuperarse después de un esfuerzo físico .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Las horas de comer son difíciles .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Los tratamientos de mi niño(a) interfieren con sus actividades .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Mi niño(a) se siente pequeño(a) comparado con otros niños(as) de su misma edad...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Mi niño(a) se siente físicamente diferente a otros niños(as) de su misma edad .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Mi niño(a) piensa que es muy delgado(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Mi niño(a) se siente saludable.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Mi niño(a) tiende a ser retraído(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Mi niño(a) lleva una vida normal.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Mi niño(a) se divierte menos de lo usual .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Mi niño(a) tiene dificultad en llevarse bien con los demás .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Mi niño(a) tiene dificultad en concentrarse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Mi niño(a) es capaz de mantenerse al día en sus tareas de la escuela o actividades de verano (ejemplo: en el campamento de verano).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. A mi niño(a) no le va tan bien como antes en la escuela o en sus actividades del verano (ejemplo: en el campamento de verano).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Mi niño dedica mucho tiempo a sus tratamientos todos los días.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor rodee con un círculo el número que indique su respuesta. Escoja solamente una respuesta por cada pregunta.

31. ¿Para su hijo, qué grado de dificultad le supone hacer sus tratamientos (incluyendo los medicamentos) cada día?
1. Nada en lo absoluto
  2. Un poco
  3. Moderadamente
  4. Mucho
32. ¿Cómo cree que es la salud de su niño(a) en este momento?
1. Excelente
  2. Buena
  3. Regular
  4. Mala

## Sección III. Dificultades con los Síntomas

El siguiente grupo de preguntas se refiere a la frecuencia con la que el niño(a) tiene problemas respiratorios tales como tos o falta de aire.

Por favor indique como su niño(a) se ha sentido durante las dos semanas pasadas.

	Bastante	Algo	Un poco	Nunca
33. Mi niño(a) ha tenido dificultad en aumentar de peso.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Mi niño(a) estuvo congestionado(a) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Mi niño(a) tosió durante el día.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Mi niño(a) expectoró mucosidad .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

↓  
Pasar a la  
Pregunta  
38

37. La mucosidad de mi niño(a) ha sido mayormente: ☐ Transparente ☐ Transparente a amarilla ☐ Amarillosa-verde  
☐ Verde con muestras de sangre ☐ No sé

Durante las dos semanas pasadas:

	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
38. Mi niño(a) estuvo con "pitos" (sonido asmático) al respirar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Mi niño(a) tuvo dificultad al respirar .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Mi niño(a) se despertó durante la noche porque estaba tosiendo .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Mi niño(a) tuvo gases (flatulencia) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Mi niño(a) tuvo diarrea .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43. Mi niño(a) tuvo dolor abdominal.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44. Mi niño(a) tuvo problemas para comer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor asegúrese que todas las preguntas han sido contestadas.

**¡GRACIAS POR SU COOPERACION!**